

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica

SUEDJA PRISCILA SERAFIM SILVA

Fatores genéticos e reações adversas aos antirretrovirais
em pacientes portadores do HIV-1

Recife

2013

SUEDJA PRISCILA SERAFIM SILVA

**Fatores genéticos e reações adversas aos antirretrovirais
em pacientes portadores do HIV-1**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Inovação
Terapêutica da Universidade Federal de
Pernambuco, para a obtenção do Título de
Mestre em Inovação Terapêutica.**

Orientadora: Profa. Dra. Maira Galdino

Co-orientador: Prof. Dr. Sergio Crovella

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Arraes

Recife

2013

Catálogo na fonte
Elaine Barroso
CRB 1728

Silva, Suedja Priscila Serafim

**Fatores genéticos e reações adversas aos antirretrovirais em
pacientes portadores do HIV-1/ Recife: O Autor, 2013.**

118 folhas : il., fig., tab.

Orientadora: Maira Galdino

Coorientadores: Sergio Crovella e Luiz Claudio Arraes

**Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas, Inovação
Terapêutica, 2013.**

Inclui bibliografia, apêndices e anexo

- 1. HIV (vírus) 2. Farmacogenética 3. Agentes antirretrovirais I.
Galdino, Maira (orientadora) II. Crovella, Sergio (coorientador)
III. Arraes, Luis Cláudio (coorientador) IV. Título**

616.9792

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB- 2014- 244



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

Recife, 29 de agosto de 2013

Dissertação de Mestrado defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 29 de agosto de 2013, cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE E PRIMEIRO EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. César Augusto Souza de Andrade (Departamento de Bioquímica da Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: _____

PRIMEIRO EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Rafael Lima Guimarães
(Departamento de Genética da Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: _____

SEGUNDO EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar
(Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco)

Assinatura: _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Silvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Profa. Dra. Maria Eduarda Lacerda de Larrazábal

VICE-DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Profa. Dra. Oliane Maria Correia Magalhães

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO
TERAPÊUTICA**

Prof. Dr. Cesar Augusto Souza de Andrade

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO
TERAPÊUTICA**

Prof. Luiz Alberto Lira Soares

Dedico este trabalho à minha amada família, a quem devo toda minha formação e educação. Amo vocês com todas as minhas forças.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, eles são meu alicerce e minha essência, com todo apoio e carinho, me dão forças para continuar na batalha;

Agradeço ao meu marido e melhor amigo, Jean Philippe Sauvé, sempre ao meu lado, durante estes dois anos e meio de trabalho, me apoiando e acreditando no meu potencial, com todo o amor do mundo;

À família Sauvé, por todo o amor e carinho com os quais me acolheram, a torcida de vocês me dá forças e energia;

A Antonio Campos, um anjo que me acompanhou durante todo meu trabalho, dividindo comigo o sonho da Farmacogenética, sem ele teria sido muito mais difícil;

Agradeço aos meus amigos, de longe e de perto, os irmãos que eu escolhi, pelo companheirismo, incentivo e por acreditarem no meu trabalho, mesmo não entendendo muito bem do que se trata [risos];

Aos professores co-orientadores Segio Crovella e Luiz Cláudio Arraes de Alencar, pela orientação e por acreditarem no meu trabalho;

À professora Maira Galdino, pelo apoio e por ser tão solícita quando eu mais precisei;

Aos colegas de trabalho do LIKA, por todos os anos de aprendizado e orientação, mesmo nos momentos mais difíceis, com união e coletividade;

A toda a equipe de coleta do IMIP, pela ajuda e compreensão, especialmente Ana, Fabio e a médica Gerlane,;

A todos que fazem parte do LIKA, pela infraestrutura necessária para a realização desta pesquisa;

À FACEPE e ao CNPq pelo apoio financeiro.

“Zero novas infecções pelo HIV.

Zero discriminação.

Zero óbitos relacionados à AIDS.”

-Visão do UNAIDS

RESUMO

SERAFIM-SILVA, Suedja Priscila. Fatores genéticos e reações adversas aos antirretrovirais em pacientes portadores do HIV-1. 2013. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

A Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART) é a única alternativa terapêutica eficaz para indivíduos que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Contudo, as reações adversas têm sido a maior limitação deste tratamento. A Farmacogenética investiga porque indivíduos diferentes respondem de forma desigual aos mesmos tratamentos. Assim, polimorfismos genéticos podem possuir papel importante no surgimento de reações adversas em pacientes em HAART. O objetivo do presente estudo foi investigar se a presença de polimorfismos genéticos estava envolvida com o desenvolvimento de reações adversas aos medicamentos anti-HIV. Foram selecionados 250 pacientes em tratamento em Recife-PE para um estudo caso-controle, cujas reações adversas mais frequentes foram: resistência à insulina, dislipidemia, erupção cutânea e neurotoxicidade. Foram levados em consideração oito polimorfismos em seis genes (RETN, APOB, APOA5, CCHCR1, NR1I2 e NR1I3), além de variáveis clínicas: idade, massa corporal, sexo e etnia. O alelo A do polimorfismo rs2307424 (G>A) no NR1I3 foi associado com menor susceptibilidade à neurotoxicidade (OR= 0,93 [0,54-1,6] e p= 0,01) do gene NR1I3. O genótipo G/G está associado com risco de neurotoxicidade (p=0,04). Não houve evidências de que polimorfismos nos genes RETN, APOB, APOA5, CCHCR1 e NR1I2 estejam associados com o desenvolvimento de reações adversas à HAART.

Palavras-chave: farmacogenética; terapia antirretroviral; reações adversas; HIV.

ABSTRACT

SERAFIM-SILVA, Suedja Priscila. Genetic factors and adverse effects of antiretrovirals in HIV patients. 2013. Dissertation (Master). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

The Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) is the only effective therapeutic option for individuals with HIV. However, adverse events have been shown to be the major limitation of this treatment. Pharmacogenetics investigates the uneven response to the same treatments by different individuals in terms of beneficial effects, clinical efficacy and adverse reactions. Genetic polymorphisms may play an important role in modulating the response to drugs and the emergence of adverse effects. The aim of this study was to investigate the presence of polymorphisms in genes associated with the development of adverse reactions to antiretroviral drugs. We selected 250 patients treated in Recife-PE for a case-control study, whose most frequent adverse events were: insulin resistance, dyslipidemia, rash and neurotoxicity. Genomic DNA was extracted using the Genomic Prep DNA Isolation Kit Blood (method salting out), according to manufacturer's instructions (Promega). SNPs were genotyped using real-time PCR with TaqMan probes using the ABI 7500 (Applied Biosystems) platform. Were considered clinical variable: age, body mass, gender and ethnicity. Eight polymorphisms in six genes (RETN, APOB, APOA5, CCHCR1, NR1I2 and NR1I3). Allele A in polymorphism rs2307424 (G>A) was associated with a lower susceptibility to neurotoxicity (OR = 0.93 [0.54 to 1.6], $p = 0.01$). Genotype G/G is associated with neurotoxicity risk ($p=0.04$). There was no evidence that polymorphisms in the RETN, APOB, APOA5, CCHCR1 and NR1I2 genes are associated with the development of adverse effects to HAART.

Keywords: pharmacogenetics; antiretroviral therapy, adverse reactions, HIV.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura do HIV. Proteínas gp120 e gp41 estão na membrana viral. As proteínas da matriz do HIV (p17), encontram-se entre o envelope e o capsídeo. O capsídeo viral contém a p24, que envolve duas fitas de RNA e enzimas necessárias para a replicação, como transcriptase reversa, protease, ribonuclease e integrase. Adaptado de (NIAID., 2013).27

Figura 2 - Ciclo de vida do HIV. O vírus se utiliza de receptores na membrana celular dos linfócitos T CD4+ para fazer a ligação e fusão de sua membrana com a da célula hospedeira (1), entrar na célula (2) e liberar o seu material genético (3). A transcriptase reversa altera o material genético do vírus (4), de modo que este possa entrar no núcleo (5) e ser integrado ao DNA do hospedeiro (6), utilizando uma enzima chamada integrase. Quando a célula torna-se ativa, o vírus usa as suas próprias enzimas para a síntese de novo material viral (7). Novos vírus são montados (8), brotam da célula (9) e sofrem maturação (10) para um novo ciclo infeccioso (11). Adaptado de (VOTTELER, 2008).29

Figura 3 - Curso clínico da infecção pelo HIV na ausência de HAART. Na fase aguda ocorre alta taxa de viremia (linha pontilhada) que acompanha a queda do número de linfócitos CD4+ (linha sólida). Na fase crônica, ocorre o retorno do número normal de células T CD4+. Na fase de AIDS, o sistema imunológico perde gradualmente a capacidade de se restabelecer e o indivíduo se torna ainda mais susceptível, podendo ir a óbito. Adaptado de: (FANALES-BELASIO *et al.*, 2010).31

Figura 4 - Esquema do desenvolvimento de Rash Cutâneo induzido por Nevirapina: (1) a nevirapina é metabolizada e da origem a 12-hidroxinevirapina. (2) Esta molécula na circulação poderia chegar a pele, (3) onde poderia sofrer uma reação de sulfatação. (4) 12-hidroxinevirapina sulfatada poderia então se ligar a proteínas celulares vizinhas. (5) podendo perturbar a homeostase celular e resultar na liberação de citocinas, (7) resultando no recrutamento de macrófagos. (8) Este processo poderia desencadear a ativação de uma reação inflamatória resultando em um surto de erupção cutânea. Adaptada de (SHENTON, 2007).42

Figura 5 - Prescrição antiretroviral individualizada. Características dos medicamentos, dos vírus e do hospedeiro influenciam no tratamento personalizado de um indivíduo. O acompanhamento e monitoramento subsequente e atualização do esquema de tratamento poderiam ser norma para proporcionar eficácia, tolerabilidade e adesão, com efeitos adversos mínimos. Adaptado de (PAVLOS e PHILLIPS, 2012).47

Figura 6 - Esquema de desenvolvimento de RI induzida por IPs e potencializada pelo SNP rs1862513 no gene *RETN*: (1) o SNP rs1862513 pode levar ao aumento na

produção de Resistina, (2) ativando uma via que culmina na redução da sensibilidade dos receptores de insulina, (3) levando ao quadro de resistência à insulina. (4) Paralelamente pode ocorrer a interação dos IPs com proteínas do sistema de expressão gênica dos adipócitos, (5) alterando a ação de proteínas regulatórias e consequentemente os efeitos da resistina.....55

Figura 7 - Esquema do desenvolvimento de hipercolesterolemia induzida pelo SNP rs693 no gene *APOB* potencializada pelo efeito dos antirretrovirais: (1) o SNP rs693 pode levar ao aumento nos níveis da ApoB levando a maior disponibilidade de VLDL e LDL, (2) levando a evolução de um quadro clínico de hipercolesterolemia. Como consequência (3) ocorre aumento dos níveis de TGs, (4) caracterizando um quadro de hipercolesterolemia total pelo aumento de VLDL-TG e LDL-TG na corrente sanguínea. (5) Paralelamente, os IPs podem reduzir a degradação proteossomal de ApoB, gerando a evolução do quadro de hipercolesterolemia.57

Figura 8 - Esquema do desenvolvimento de hipertrigliceridemia induzida pelo SNP rs3135506 no gene *APOA5* potencializada pelo efeito dos antirretrovirais: (1) o SNP rs3135506 pode causar uma alteração na estrutura da ApoAV dificultando a composição do HDL. (2) Como consequência, ocorre a redução da taxa de conjugação do HDL com o TG, (3) reduzindo a taxa eliminação dos TGs, (4) caracterizando um quadro clínico de hipertrigliceridemia. (5) Paralelamente, os IPs reduzem a degradação proteossomal de ApoB, gerando um aumento na produção de VLDL e LDL, favorecendo a evolução de um quadro de hipercolesterolemia.58

Figura 9 - Esquema do desenvolvimento de rash cutâneo induzido pelos SNPs rs746647, rs1265112 e rs1576 no gene *CCHCR1* potencializada pelo efeito dos antirretrovirais: (1) a entrada da nevirapina no queratinócito pode desencadear (2) a produção de citocinas pró-inflamatórias que (3) emitem sinais de perigo ativando o sistema imunológico. (4) Como mecanismo de defesa o queratinócito sofre apoptose exacerbada, caracterizando o quadro clínico de *rash* cutâneo. (5) A presença dos SNPs rs746647, rs1265112 e rs1576 podem levar ao aumento nos níveis da proteína CCHCR1, (6) que atua aumentando a proliferação e diferenciação celular, agravando o quadro de inflamação (*rash* cutâneo).60

Figura 10 - Esquema do desenvolvimento de neurotoxicidade induzida pelos SNPs rs1523130 e rs2307424 nos genes *NR1I2* e *NR1I3* potencializada pelo efeito do efavirenz: (1) os SNPs rs1523130 e rs2307424, podem causar redução na produção das proteínas PXR e CAR. Como consequência (2) ocorre uma redução do metabolismo do EFZ. (3) O acúmulo do EFZ não metabolizado favorece sua passagem pela barreira hemato-encefálica, atingindo o tecido nervoso e causando neurotoxicidade.61

Figura 11. Esquema do mecanismo através do qual a presença do alelo A (genótipos A/A e A/G) confere menor susceptibilidade na neurotoxicidade do

efavirenz no SNP rs2307424 no gene NR1I3: (1) a presença do alelo A (genótipo A/A ou A/G) do SNP rs2307424 no gene NR1I3 pode causar o aumento na produção da proteína CAR, que é fator de transcrição que ajuda na expressão das proteínas que metabolizam o EFZ. Como consequência, (2) ocorre um aumento do metabolismo do EFZ, levando a (3) produção dos metabólitos deste fármaco para ser eliminado da célula. Como consequência do aumento da eliminação do EFZ do organismo, (4) uma mínima quantidade de EFZ atravessa a barreira hematoencefálica, sendo insignificante, e (5) não causa neurotoxicidade.....86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Medicamentos anti-HIV disponíveis na rede pública de saúde no Brasil, suas apresentações farmacêuticas, dosagens e respectivos anos em que foram aprovados pelo FDA.....	33
Tabela 2 - Reações adversas associadas com diferentes classes de antirretrovirais.	37
Tabela 3 - Relação dos grupos de estudo classificados de acordo com a ocorrência de reações adversas: casos (reações adversas severas, potencialmente fatais ou que necessitaram de troca de esquema terapêutico devido ao uso dos medicamentos antirretrovirais) e controles (reações adversas leves, moderadas ou que não sofreram reações)	63
Tabela 4 - Relação de genes e SNPs estudados, suas Sequências de Referência (do inglês Reference Sequence, RefSeq), tipo e os códigos das sondas utilizadas.	66
Tabela 5. Frequências dos alelos minoritários nos SNPs analisados de acordo com o banco de dados do consórcio internacional HapMap nas populações CEPH (amostras representativas de populações ascendentes de europeus) e YRI (amostras representativas de uma tribo a	67
Tabela 6. Testes de associação (variáveis clínicas idade e massa corporal no início do tratamento), medidas de associação e p-values resultantes (Teste T de Welch) com a ocorrência de resistência à insulina em indivíduos em HAART.....	68
Tabela 7 - Testes de associação (variáveis clínicas sexo e etnia), medidas de associação e p-valores resultantes (Teste Exato de Fisher) na ocorrência de resistência à insulina.	69
Tabela 8 - Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>RETN</i> e testes de associação (teste exato de Fisher) com a ocorrência de resistência à insulina em indivíduos em HAART.	69
Tabela 9 - Testes de associação (variáveis clínicas idade e massa corporal no início do tratamento), medidas de associação e p-valores resultantes (Teste T de Welch) com a ocorrência de dislipidemia em indivíduos em HAART.	70
Tabela 10 - Testes de associação (sexo e etnia), medidas de associação e p-valores resultantes (Teste Exato de Fisher) na ocorrência de dislipidemia.	71

Tabela 11 - Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>APOB</i> e testes de associação (teste exato de Fisher) com a ocorrência de dislipidemia em indivíduos em HAART.	71
Tabela 12 - Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>APOA5</i> e testes de associação (teste exato de Fisher) com a ocorrência de dislipidemia em indivíduos em HAART.	72
Tabela 13 - Testes de associação (variáveis clínicas idade e massa corporal no início do tratamento), estratificações por esquema terapêutico recebido, medidas de associação e p-valores resultantes (Teste Exato de Fisher) na ocorrência de erupção cutânea.	73
Tabela 14 - Testes de associação (sexo e etnia), medidas de associação e p-valores resultantes (Teste Exato de Fisher) na ocorrência de erupção cutânea.	73
Tabela 15 - Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>CCHCR1</i> e testes de associação (teste exato de Fisher) com a ocorrência de erupção cutânea em indivíduos em HAART.	74
Tabela 16 - Testes de associação (variáveis clínicas idade e massa corporal no início do tratamento), medidas de associação e p-valores resultantes (Teste T de Welch) com a ocorrência de neurotoxicidade em indivíduos em HAART.	75
Tabela 17 - Testes de associação (variáveis sexo e etnia) e medidas de associação e p-values resultantes (Teste Exato de Fisher) na ocorrência de neurotoxicidade . .	76
Tabela 18 - Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>NR1I2</i> e testes de associação (teste exato de Fisher e qui-quadrado) com a ocorrência de neurotoxicidade em indivíduos em HAART.	76
Tabela 19 - Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>NR1I3</i> e testes de associação (teste exato de Fisher) com a ocorrência de neurotoxicidade em indivíduos em HAART.	77
Tabela 20. Modelo de dominância para as frequências alélicas e genotípicas do gene <i>NR1I3</i> e testes de associação (teste exato de Fisher) com a ocorrência de neurotoxicidade em indivíduos em HAART.	78

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADME	Absorção, distribuição, metabolização e excreção
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
APOA5	<i>Apolipoproteína A-V</i>
APOB	<i>Apolipoproteína B</i>
ATV	Atazanavir
AZT	Azidotimidina
CAR	<i>Receptor de Androstano Constitutivo; Constitutive Androstane Receptor</i>
CCHCR1	<i>Coiled-Coil alpha-Helical Rod protein 1</i>
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CV	Carga viral
CYP	Citocromos P450
CYP2B6	Polipetdeo membro 6 da subfamília B da família 2 da superfamília CYP
DCV	Doença cardiovascular
DNA	cido desoxirribonucleico
EFZ	Efavirenz
EUA	Estados Unidos da América
Gp	polipeptídeos gag-pol

HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i> , Terapia antirretroviral de alta atividade
HDL	<i>High-density lipoprotein</i> , lipoproteína de alta densidade
HDL-C	<i>High-density lipoprotein cholesterol</i> , lipoproteína de alta densidade colesterol
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
INNTR	Inibidor não-análogo a nucleosídeos da transcriptase reversa
INTR	Inibidor análogo a nucleosídeos da transcriptase reversa
IP	Inibidor de protease do HIV-1
LCR	Líquido céfalo-raquidiano
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> , lipoproteína de baixa densidade
LPV/r	Combinação de lopinavir com ritonavir
mg	Miligrama(s)
mg/dl	Miligramas por decilitro
mL	Mililitro(s)
mRNA	RNA mensageiro
NR1I2	<i>Nuclear receptor subfamily 1 group I member 2; Subfamília 1 de receptores nucleares, grupo 1, membro 2</i>
NR1I3	<i>Nuclear receptor subfamily 1 group I member 3; Subfamília 1 de receptores nucleares, grupo 1, membro 3</i>
NVP	Nevirapina
P	Protease do HIV-1
PCR	Reação em cadeia da DNA polimerase

PXR	<i>Pregnane X Receptor; Receptor de Pregnano</i>
RA	Reações Adversas
RETN	<i>Resistin; Resistina</i>
RI	Resistência à insulina
RNA	Ácido ribonucleico
RTV	Ritonavir
SIV	<i>simian immunodeficiency vírus</i> , vírus da imunodeficiência símia
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> , polimorfismo de único nucleotídeo
TARV	Terapia Antirretroviral
TG	Triglicerídeos
TR	Transcriptase reversa
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
VLDL	Very low density lipoprotein, lipoproteína de muito baixa densidade
ZDV	Zidovudina

SUMÁRIO

RESUMO.....	9
ABSTRACT	10
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	11
LISTA DE TABELAS	14
LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS	16
INTRODUÇÃO	21
1 OBJETIVOS	24
1.1 Objetivo Geral.....	24
1.2 Objetivos Específicos	24
2 REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1 Origem da AIDS	25
2.2 Origem do HIV	26
2.3 Estrutura e Ciclo de Vida do HIV	26
2.4 Como o HIV Provoca a AIDS.....	29
2.5 A Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART)	31
2.6 Reações Adversas aos Anti-HIV	35
2.6.1 Síndrome Metabólica.....	38
2.6.2 Alterações Cutâneas	41
2.6.3 Efeitos Neuropsiquiátricos.....	43
2.7 Farmacogenética.....	44
2.8 Genes e Polimorfismos Candidatos	48
2.8.1 RETN.....	48
2.8.2 APOB	49
2.8.3 APOA5	50
2.8.4 CCHCR1	52
2.8.5 A superfamília NR	53
3 HIPÓTESES DE ESTUDO	54
3.1 RETN.....	54
3.2 APOB.....	56
3.3 APOA5.....	58
3.4 CCHCR1.....	59
3.5 A Superfamília NR.....	60
4 METODOLOGIA.....	62
4.1 Desenho do estudo e questões éticas.....	62
4.2 Descrição e caracterização da amostra.....	62
4.2.1 Elegibilidade	63
4.2.2 Procedimentos para coleta de dados	64
4.3 Processamento das amostras	65
4.3.1 Extração do DNA.....	65
4.3.2 Genotipagem.....	65
4.4 Variáveis estudadas	65
4.4.1 Variáveis clínicas.....	65
4.4.2 Variáveis genéticas	65
4.5 Análises estatísticas.....	67
5 RESULTADOS	68

5.1	<i>Resultados para resistência à insulina</i>	68
5.1.1	Análise das variáveis clínicas	68
5.1.2	Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>RETN</i>	69
5.2	<i>Resultados para dislipidemia</i>	70
5.2.1	Análises das variáveis clínicas	70
5.2.2	Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>APOB</i>	71
5.2.3	Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>APOA5</i>	72
5.3	<i>Resultados para rash cutâneo</i>	72
5.3.1	Análise das variáveis clínicas	72
5.3.2	Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>CCHCR1</i>	73
5.4	<i>Resultados para neurotoxicidade</i>	75
5.4.1	Análise das variáveis clínicas	75
5.4.2	Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>NR1I2 (PXR)</i>	76
5.4.3	Frequências alélicas e genotípicas do gene <i>NR1I3 (CAR)</i>	77
6	DISCUSSÃO	79
7	CONCLUSÕES	88
8	PERSPECTIVAS	89
9	REFERÊNCIAS	90
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO	109
	APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO CLÍNICO	111
	APÊNDICE C - PRODUÇÕES CIENTÍFICAS ASSOCIADAS A ESTE TRABALHO	117
	ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	118

INTRODUÇÃO

Entre 2001-2010 houve um aumento de cerca de 20% no número de pessoas contaminadas com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no mundo, trazendo a estatística para 34 milhões de infectados. As Américas Central e do Sul, comportam 1,4 milhão de casos. O Brasil abriga um terço desse montante, com prevalência de cerca de 1% da população (UNAIDS, 2011).

Contudo, o número de pessoas que morrem de causas relacionadas à AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), causada pelo HIV, caiu para 1,8 milhões em 2010, abaixo do pico de 2,2 milhões de meados da década de 2000. Em países de baixa e média renda, desde 1995, um total de 2,5 milhões de mortes foi evitado. Estes números refletem o maior acesso aos medicamentos Anti-HIV pela população (UNAIDS, 2011).

Os tratamentos pioneiros contra a infecção pelo HIV foram caracterizados pela intolerância por parte dos indivíduos às altas doses do único fármaco disponível na época, a azidotimidina (AZT), também conhecida como zidovudina (ZDV) (VELLA *et al.*, 2012). Somente em meados dos anos 90, a monoterapia ou Terapia Antirretroviral (TARV) evoluiu para Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART), quando a terapia antirretroviral combinada, com três ou mais agentes se tornou uma norma (CRESSEY e LALLEMANT, 2007).

A resposta ao tratamento da infecção pelo HIV é um fenômeno complexo e, muitas vezes, limitado pela ocorrência de toxicidade aguda ou crônica ou de resistência aos fármacos. O metabolismo de medicamentos, como os anti-HIV, pode variar muito entre os indivíduos, afetando tanto a eficácia quanto a toxicidade destes medicamentos. Acredita-se que as variações genéticas entre as pessoas representem uma parte importante desta variabilidade (TOZZI, 2010).

A Farmacogenética foi designada como uma questão científica em 1959, por Vogel, F. (MEYER, 2004), para investigar a resposta desigual aos mesmos tratamentos por indivíduos diferentes em termos de efeitos benéficos, eficácia clínica e reações adversas (SAVONAROLA *et al.*, 2012).

Este campo de estudo deu origem à medicina personalizada, conhecida atualmente como medicina precisa (KHOURY *et al.*, 2012). A farmacogenética tem avançado como uma das iniciativas estratégicas predominantes de muitas empresas farmacêuticas, institutos de biotecnologia, centros médicos acadêmicos e institutos nacionais de saúde, para a próxima década (RITCHIE, 2012).

O principal objetivo da Farmacogenética é tratar indivíduos com medicamentos certos, em doses adequadas, com base em suas características fisiológicas individuais e composição genômica (GARAY e GRAY; KHOURY *et al.*; MIRNEZAMI, NICHOLSON e DARZI, 2012). A previsão da resposta clínica e de potenciais toxicidades relacionadas com o fármaco é essencial na gestão dos custos relevantes para o tratamento de doenças crônicas e explica o grande interesse econômico em estudar variantes genéticas de genes específicos (MCDERMOTT, DOWNING e STRATTON, 2011).

Neste âmbito, o Projeto 1000 Genomes, através da criação de um banco de dados completo das variações genéticas humanas, foi de suma importância para a realização de estudos de associação entre o perfil genético individual e uma doença específica (ABECASIS *et al.*, 2012). Ainda no contexto genético, o Projeto HapMap, desenvolveu o mapa de haplótipos do genoma humano, permitindo descrever os padrões comuns de variação genética humana. Consórcios como o 1000 Genomes e o HapMap, permitem a investigação de variantes genéticas que afetam a saúde, as patologias e as respostas aos medicamentos e fatores ambientais (ALTSHULER *et al.*, 2010).

Polimorfismos de Nucleotídeo Único (do inglês *Single Nucleotide Polymorphisms* - SNPs) constituem a maior parte destas variações genéticas. Juntamente com o seu potencial de alterar a função gênica, os SNPs vêm sendo alvo de investigação (RISCH e MERIKANGAS, 1996; KRUGLYAK, 1997; MASOOD, 1999); seja como indicadores de farmacogenética e/ou como marcadores para mapear genes para doenças complexas (MEIN *et al.*, 2000).

Desta forma, SNPs funcionais em genes que produzem proteínas relacionadas à absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME) de fármacos podem possuir papel importante na modulação da resposta aos fármacos e no surgimento de reações adversas (TOZZI, 2010).

O presente estudo trata-se de um Estudo de Associação Genética em que se tenta esclarecer a influência de fatores genéticos de oito SNPs em seis genes relacionados com o desenvolvimento de reações adversas à HAART, em indivíduos portadores de HIV. A execução deste trabalho justifica-se pelo fato de que estudos desse tipo permitem confirmar se variantes genéticas estão associadas a um efeito, como, por exemplo, a dislipidemia causada pelos antirretrovirais. A identificação prévia destas variações gênicas permitiria a personalização do tratamento antirretroviral, aumentando as possibilidades de sucesso da terapia (TELENTI e ZANGER, 2008).

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo Geral

Investigar a presença de associação de polimorfismos em genes envolvidos com o desenvolvimento de reações adversas em pacientes em uso de HAART nos genes RETN, APOB, APOA5, CCHCR1, NR1I2 e NR1I3.

1.2 Objetivos Específicos

Avaliar se há evidência de aumento de suscetibilidade para ocorrência de reações adversas durante a HAART devido à presença de polimorfismos;

Avaliar se variáveis clínicas podem influenciar no desenvolvimento de reações adversas à HAART;

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Origem da AIDS

Em 5 de junho de 1981, o *Center for Disease Control* (CDC) publicou um relatório de informações epidemiológicas de cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* e Sarcoma de Kaposi entre homens jovens homossexuais, previamente saudáveis, em Los Angeles. Na nota relatou-se que esses casos sugeriam uma "disfunção imuno-celular relacionada a uma exposição comum" e uma "doença adquirida através do contato sexual" (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1981). Posteriormente outros relatos de casos parecidos surgiram em Nova York, São Francisco e outras cidades americanas (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1982a).

Nos meses seguintes, o CDC publicou relatos de haitianos recém-chegados aos EUA, usuários de drogas intravenosas sem histórico de sexo homossexual, que apresentavam sintomas similares aos dos cinco homens de Los Angeles. Em seguida, surgiram relatos de que hemofílicos desenvolveram pneumonia pneumocística. Esses acontecimentos evidenciaram que o agente etiológico da AIDS era transmissível também por sexo heterossexual e por sangue ou hemoderivados contaminados por um agente até então desconhecido (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1982b).

Em Março de 1983, o CDC publicou recomendações para a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e relacionadas com uso de drogas injetáveis. Este trabalho baseou-se naqueles estudos epidemiológicos iniciais e teve suas primeiras conclusões de que a AIDS era de fato transmissível por um agente infeccioso (embora ainda desconhecido à época). Este agente seria, ainda, capaz de ser transmitido em latência clínica, antes mesmo de causar AIDS (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1983).

Foi nesse mesmo ano que a AIDS, hoje reconhecida mundialmente, se tornou evidente em muitos países. A síndrome se tornou o problema de saúde mais desafiador e devastador nas ultimas décadas (DE COCK, JAFFE e CURRAN, 2011).

2.2 Origem do HIV

Ainda em 1983, dois grupos independentemente isolaram o retrovírus de células do sistema imune de indivíduos com sintomas de AIDS, que mais tarde seria conhecido como o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) (BARRE-SINOUESSI *et al.*, 1983; GALLO *et al.*, 1983). Este vírus foi originado de uma linhagem do vírus da imunodeficiência símia, o SIV (do inglês *simian immunodeficiency virus*) (PEETERS *et al.*, 1989; HUET *et al.*, 1990; PEETERS *et al.*, 1992). Estudos utilizando DNA mitocondrial revelaram os chimpanzés *Pan troglodytes troglodytes* do extremo sudeste de Camarões, como a fonte dos vírus humanos (GAO *et al.*, 1999).

A mais provável via de transmissão viral entre chimpanzés e homens teria sido através da exposição humana ao sangue e fluidos corporais durante a caça e corte da carne de animais infectados (HAHN, 2000). Após um processo de adaptação ao hospedeiro humano, o vírus passou a ser transmissível entre pessoas (CHITNIS, RAWLS e MOORE, 2000).

No entanto, apenas no século XX é que tais vírus se propagaram para níveis detectáveis na população humana (SHARP e HAHN, 2010). No centro-oeste da África, durante a primeira parte daquele século, a desestabilização das estruturas sociais devido às invasões por potências coloniais (CHITNIS, RAWLS e MOORE, 2000), a origem e o crescimento rápido de grandes aglomerações (WOROBAY *et al.*, 2008) e o uso generalizado de substâncias injetáveis (PEPIN e LABBE, 2008) podem ter contribuído para criar uma oportunidade sem precedentes para a disseminação do vírus através do sangue entre os humanos (SHARP e HAHN, 2010).

2.3 Estrutura e Ciclo de Vida do HIV

O HIV é um membro da subfamília dos lentivirus da família *Retroviridae* (FAUCI, 1988). A característica dos retrovírus é a inversão do sentido normal da informação genética para a produção das proteínas. A polimerase viral, que é a transcriptase reversa (TR), é capaz de retrotranscrever DNA complementar a partir do RNA viral (DIMMOCK, 1987; FAUCI, 1988; GREENE, 1993; STINE, 2000).

O retrovírus é aproximadamente esférico e sua camada externa, também chamada de envelope, é composta por uma dupla camada lipídica. Na superfície do envelope se encontram as glicoproteínas gp41 e gp120. A gp41 atravessa o envelope e está ligada à gp120, que é a projeção mais externa do vírus, ambas são responsáveis pela ligação do HIV com a célula hospedeira (STINE, 2000).

Abaixo do envelope está a matriz proteica composta por p17, que abriga o capsídio, uma camada composta por p24, que envolve duas cópias de RNA genômico e as enzimas transcriptase reversa, protease (P) e integrase, envolvidas na replicação, maturação e capacidade infecciosa da partícula viral (DE BREYNE *et al.*, 2012). Além destas proteínas, o genoma viral codifica para a produção das proteínas estruturais e acessórias envolvidas na infecção e patogênese (FAUCI, 1988). A estrutura do HIV está representada na

Figura 1 abaixo.

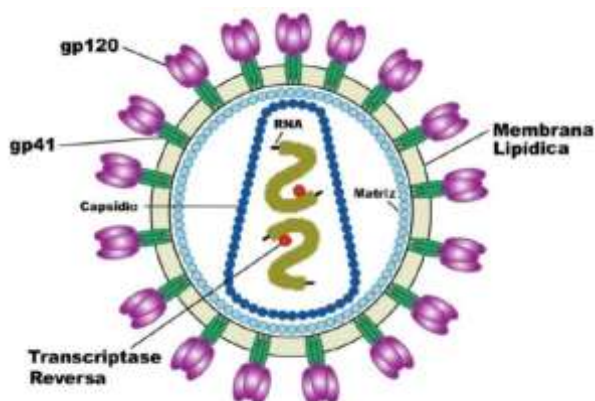


Figura 1 – Estrutura do HIV. Proteínas gp120 e gp41 estão na membrana viral. As proteínas da matriz do HIV (p17), encontram-se entre o envelope e o capsídio. O capsídio viral contém a p24, que envolve duas fitas de RNA e enzimas necessárias para a replicação, como transcriptase reversa, protease, ribonuclease e integrase. Adaptado de (NIAID., 2013).

A síntese de proteínas virais baseia-se exclusivamente na maquinaria de tradução da célula hospedeira (STOLTZFUS, 2009; SUHASINI e REDDY, 2009). Os principais alvos de infecção do HIV são células T CD4+ auxiliares, embora o vírus seja capaz de infectar outras células linfóides como linfócitos T CD8+, macrófagos e células dendríticas (MICHAUD *et al.*, 2012). As células infectadas liberam partículas

virais maduras no meio extracelular e no plasma sanguíneo e certas secreções corporais (sêmen, fluido vaginal, leite materno), que então são transmitidas para outro indivíduo, principalmente através do contato sexual desprotegido, amamentação ou uso de seringas contaminadas (KILMARX, 2009).

O HIV se liga às células CD4+ (1) e uma vez dentro da célula hospedeira (2), seu capsídeo libera o RNA viral para dentro do citoplasma desta célula, através do desnudamento (3) (ARHEL, 2010). Após a liberação do material genético viral, a transcriptase reversa utiliza RNA viral para produzir DNA (4) (FAUCI, 1988; GREENE, 1993; STINE, 2000).

O filamento de DNA retroviral se move para o núcleo (5), onde é inserido no DNA do hospedeiro (6) e torna-se um pró-vírus. A integração do DNA do HIV ao DNA do hospedeiro é realizada pela enzima integrase e é um processo irreversível (MICHAUD *et al.*, 2012). O pró-vírus pode permanecer latente durante um longo período de tempo. Seus genes não podem ser expressos até que suas cópias de RNA sejam produzidas pela maquinaria de transcrição da célula hospedeira (HUTCHINSON, 2001).

Com a ativação da transcrição da célula hospedeira, a produção do novo vírus inicia. O RNA mensageiro (mRNA) é produzido para proceder a síntese de proteínas virais necessárias (7), que em seguida migram para o citoplasma da célula para a composição do novo vírus. Em seguida é produzido o RNA que vai compor o material genético do vírus e o RNA que vai codificar para a tradução de proteínas estruturais do vírus, e todos estes elementos migram para o citoplasma celular (8) (HUTCHINSON, 2001).

Em seguida, novas partículas virais se formam e são enxertadas a partir da membrana da célula hospedeira (9) (MICHAUD *et al.*, 2012). A enzima protease é responsável pela clivagem das proteínas do capsídeo, processo fundamental para maturação do vírus (10) e um novo ciclo infeccioso se inicia (11) (DEBOUCK *et al.*, 1987; KOHL *et al.*, 1988; GREENE, 1990; RIDKY e LEIS, 1995).

Figura 2 a seguir apresenta um esquema que demonstra as etapas do ciclo de vida do HIV.

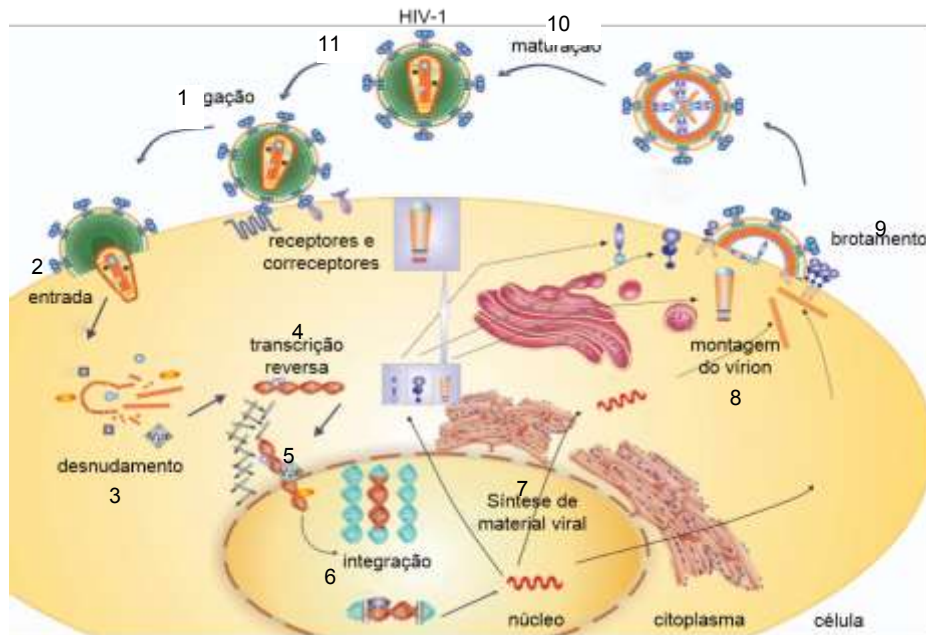


Figura 2 - Ciclo de vida do HIV. O vírus se utiliza de receptores na membrana celular dos linfócitos T CD4+ para fazer a ligação e fusão de sua membrana com a da célula hospedeira (1), entrar na célula (2) e liberar o seu material genético (3). A transcriptase reversa altera o material genético do vírus (4), de modo que este possa entrar no núcleo (5) e ser integrado ao DNA do hospedeiro (6), utilizando uma enzima chamada integrase. Quando a célula torna-se ativa, o vírus usa as suas próprias enzimas para a síntese de novo material viral (7). Novos vírus são montados (8), brotam da célula (9) e sofrem maturação (10) para um novo ciclo infeccioso (11). Adaptado de (VOTTELER, 2008).

2.4 Como o HIV Provoca a AIDS

A maioria das contaminações por HIV-1 ocorre pela exposição sexual através do trato genital ou mucosa retal (HU *et al.*, 2004; VEAZEY *et al.*, 2005). Esta infecção em seres humanos pode ser definida em três fases (FAUCI, 1993). A fase primária ou aguda tem duração de 3-4 semanas e é o período de infecção que inicia a partir da detecção da carga viral (CV), definida pela concentração plasmática de RNA do HIV (10^6 cópias/mL de plasma), até a produção de anticorpos específicos para o vírus (GROSSMAN *et al.*, 2006; WARRILOW, STENZEL e HARRICH, 2007). Essa fase da infecção é altamente transmissível e pode ou não ser sintomática (SLEASMAN e GOODENOW, 2003).

Pouco depois da infecção, ainda na fase aguda, ocorre um surto de replicação viral, que atinge seu nível máximo 21-28 dias depois do contato com o patógeno. Esse pico está associado a um declínio drástico transitório no número de

linfócitos T CD4⁺ periféricos, causado pela infecção (CADOGAN e DALGLEISH, 2008; MCMICHAEL *et al.*, 2010). Nesta fase, alguns indivíduos podem desenvolver sintomas da síndrome retroviral aguda, incluindo reações parecidas com as da gripe, febre, garganta inflamada, linfadenopatia e infecções na pele (KAHN e WALKER, 1998).

Apesar de uma reação imune forte que ocorre ao final da fase primária, resultando num decréscimo da carga viral e aumento da contagem de células T CD4⁺ circulantes, o hospedeiro não é capaz de eliminar a infecção (GROSSMAN *et al.*, 2006; WARRILOW, STENZEL e HARRICH, 2007). Esse estágio da doença reflete a interação entre a imunidade do hospedeiro e a patogenicidade do vírus infectante (COFFIN, 1995). Em consequência às novas respostas imunes do hospedeiro e à depleção de células-alvo, a quantidade de vírions infecciosos declina até um estado de quase equilíbrio dinâmico (SCHACKER *et al.*, 1998; RODRIGUEZ *et al.*, 2006).

Neste momento a doença inicia a fase crônica da infecção (SCHMITZ *et al.*, 1999). Nessa fase, além do retorno do número normal de células T CD4⁺, a infecção pode ser assintomática durante muitos anos, na maioria dos indivíduos (HO *et al.*, 1995; FORD, PURONEN e SERETI, 2009). Entretanto, neste momento a ativação imunitária é maciça e o risco de progressão para a fase de AIDS é altíssimo, podendo levar o paciente a morte (LIU *et al.*, 1997).

Na última fase da infecção por HIV, que é a fase da AIDS propriamente dita, o sistema imunitário perde gradualmente a capacidade de se restabelecer. Neste momento, ocorre severa linfopenia progressiva de células T CD4⁺ (valores abaixo de 200 células/ μ L de sangue) e o organismo do indivíduo não consegue mais se recuperar (WHERRY *et al.*, 2007). Nesse estágio da infecção, o indivíduo se torna ainda mais susceptível e pode adquirir diversas infecções oportunistas simultaneamente, sem evolução imunológica, e o indivíduo vai a óbito (EMBRETSON *et al.*, 1993).

Em suma, a infecção por HIV leva ao desenvolvimento de uma doença crônica com estágios geralmente distintos, que causa a morte do indivíduo se não for tratada com antirretrovirais usados na prática clínica. As fases da AIDS estão esquematizadas na Figura 3 a seguir:

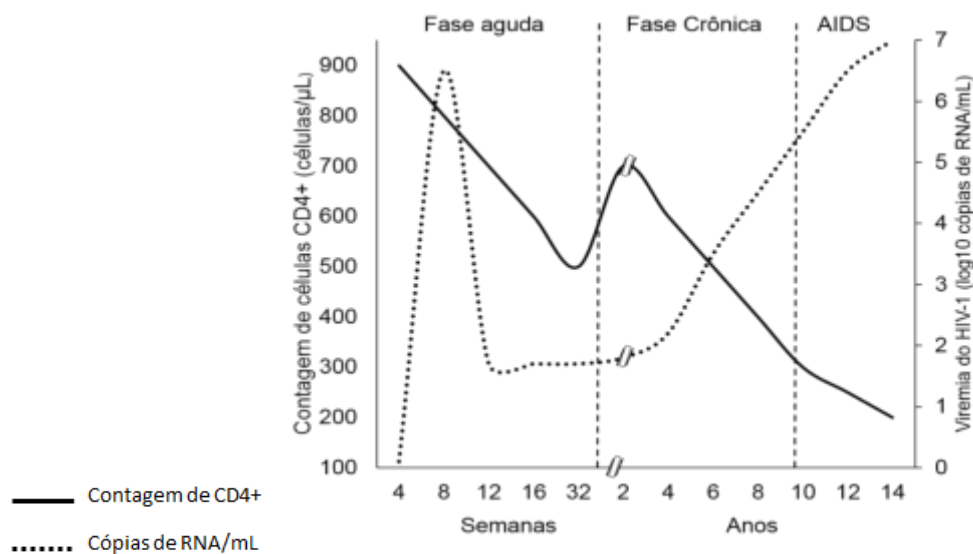


Figura 3 - Curso clínico da infecção pelo HIV na ausência de HAART. Na fase aguda ocorre alta taxa de viremia (linha pontilhada) que acompanha a queda do número de linfócitos CD4+ (linha sólida). Na fase crônica, ocorre o retorno do número normal de células T CD4+. Na fase de AIDS, o sistema imunológico perde gradualmente a capacidade de se restabelecer e o indivíduo se torna ainda mais susceptível, podendo ir a óbito. Adaptado de: (FANALES-BELASIO *et al.*, 2010).

2.5 A Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART)

Em Outubro de 1985, Mitsuya *et al.* descreveram o efeito *in vitro* da zidovudina ou azidotimida (AZT), o primeiro medicamento com efeito antirretroviral licenciado para uso clínico contra o HIV (MITSUYA *et al.*, 1985). Estudos clínicos comprovaram que este fármaco era capaz de aumentar a sobrevida dos indivíduos, embora não de forma prolongada (FISCHL *et al.*, 1987; MONTANER *et al.*, 1998; WALENSKY *et al.*, 2006). Devido a isso, surgiu a necessidade de buscar novos medicamentos anti-HIV-1 (VELLA *et al.*, 2012).

A monoterapia antirretroviral era ineficaz para obter a supressão da replicação viral, devido à alta taxa de mutações intrínseca no genoma do HIV-1, ocasionado pela TR. Esta enzima é susceptível a erros ao longo de sua atividade e não possui um mecanismo de correção, levando assim suas mutações adiante. Como bilhões de vírus são produzidos diariamente nas células infectadas, uma variante com uma mutação que confira resistência ao medicamento pode ser selecionada devido à

pressão seletiva imposta pela presença do antirretroviral. Assim, essa variante se tornará cada vez mais frequente e o tratamento será ineficaz (TANG, KANKI e SHAFER, 2012).

As principais etapas alvo dos fármacos são: a transcrição reversa catalisada pela transcriptase reversa e o processamento proteolítico realizado pela protease viral (BARTLETT *et al.*, 2001). Os fármacos cujo alvo é a TR são os Inibidores Análogos a Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR) e Inibidores Não-Análogos a Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR). Os INTR interagem com o sítio catalítico da enzima, enquanto que os INNTR interagem com o sítio alostérico, localizado próximo ao sítio de ligação da TR com seu substrato. Assim, por meios distintos, ambos são capazes de impedir a ação desta enzima, tornando o vírus incapaz de se reproduzir (FURMAN *et al.*, 1986; CHENG *et al.*, 1987).

A segunda via de ataque contra o HIV é através da inibição à protease viral, bloqueando a formação de proteínas virais estruturais, impedindo a formação de novas partículas virais (THAISRIVONGS *et al.*, 1991).

O Brasil distribui universal e gratuitamente 19 formulações de antirretrovirais para os portadores do HIV desde 1996, como pode ser visto na Tabela 1. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Tabela 1 - Medicamentos anti-HIV disponíveis na rede pública de saúde no Brasil, suas apresentações farmacêuticas, dosagens e respectivos anos em que foram aprovados pelo FDA.

Antirretroviral	Apresentação Farmacêutica	Dosagem	Classe	Data de aprovação pelo FDA
Zidovudina (AZT)	cápsula	100 mg	INTR	Março de 1987
	solução injetável	10 mg/mL		
	solução oral	10 mg/mL		
Didanosina	cápsula	250 ou 400 mg	INTR	Outubro de 1991
	pó – solução oral	10 mg/mL		
Estavudina	cápsula	30 mg	INTR	Junho de 1994
	pó – solução oral	1 mg/mL		
Lamivudina (3TC)	comprimido	150 mg	INTR	Novembro de 1995
	solução oral	10 mg/mL		
Saquinavir	cápsula	200 mg	IP	Dezembro de 1995
Ritonavir (RTV)	cápsula	100 mg	IP	Março de 1996
Indinavir	cápsula	400 mg	IP	Março de 1996
Nevirapina (NVP)	comprimido	200 mg	INNTR	Junho de 1996
	suspensão oral	10 mg/mL		
Lamivudina + Zidovudina	comprimido	300 mg + 150 mg	INTR	Setembro de 1997
Efavirenz (RFZ)	comprimido	400 ou 600 mg	INNTR	Setembro de 1998
	solução oral	10 mg/mL		
Abacavir	comprimido	300 mg	INTR	Dezembro de 1998
	solução oral	20 mg/mL		
Lopinavir+ ritonavir (LPV/r)	comprimido	200 + 50 mg	IP	Setembro de 2000
Tenofovir	comprimido	300 mg	INNTR	Outubro de 2001
Atazanavir (ATV)	cápsula	200 mg	IP	Junho de 2003
Fosamprenavir	comprimido	700 mg	IP	Outubro de 2003
Tipranavir	comprimido	250 mg	IP	Junho de 2005
Darunavir	comprimido	75, 150 ou 300 mg	IP	Junho de 2005
Raltegravir	comprimido	400 mg	IP	Outubro de 2007
Etravirina	comprimido	100 mg	INNTR	Janeiro de 2008

INTR – Inibidor análogo a nucleosídeos da transcriptase reversa

INNTR – Inibidor não-análogo a nucleosídeos da transcriptase reversa

IP – inibidor da protease

A Terapia Antirretroviral Altamente Ativa significa a ação combinada de três ou mais compostos anti-HIV. Esta associação reduz as chances de resistência viral, tornando o prognóstico dos indivíduos mais eficiente e eficaz, promovendo a queda da carga viral e recuperação do sistema imune (LEDERGERBER *et al.*, 1999; CRESSEY e LALLEMANT, 2007).

Desde 1996, a importância da combinação de fármacos para a terapia antirretroviral tornou-se amplamente aceita (GULICK *et al.*, 1997; HAMMER *et al.*, 1997; DE CLERCQ, 2010). Atualmente, diretrizes e autoridades nacionais competentes recomendam que a primeira opção de esquema terapêutico (ou tratamento de primeira linha) consista na associação de dois INTRs; AZT 300 mg + 3TC 150 mg, duas vezes ao dia, mais um INNTR, preferencialmente efavirenz (EFZ) 600 mg; uma vez ao dia ou, alternativamente, nevirapina (NVP) 200 mg, duas vezes ao dia. A segunda opção de esquema inicial é administrar AZT+3TC mais um IP, preferencialmente a combinação lopinavir (LPV/r) 200 mg + ritonavir 50 mg, duas vezes ao dia, ou alternativamente, atazanavir (ATV) 300 mg + ritonavir (RTV) 100 mg, uma vez ao dia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Devido ao seu maior grau de toxicidade, os demais antirretrovirais são indicados nos casos em que tenha ocorrido falha virológica ou reações adversas ao esquema de primeira linha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

No Brasil, segundo recomendações do Ministério da Saúde, recomenda-se iniciar a HAART para indivíduos nas seguintes situações (RIBEIRO, 2007):

- Sintomáticos, independentemente da contagem de células T CD4+. Nessa categoria incluem-se todos que apresentaram qualquer condição definidora de AIDS;
- Assintomáticos com contagem de células T CD4+ menor ou igual a 500 células/mm³;
- Gestantes, independente da presença de sintomas e da contagem de linfócitos T CD4+;
- Idade igual ou superior a 55 anos;
- Carga viral elevada, superior a 100.000 cópias.

A introdução da HAART no combate ao vírus causador da AIDS possui os seguintes objetivos: (i) obtenção de sinergismo entre os diferentes fármacos atuando

em diferentes alvos no ciclo da infecção, potencializando o tratamento; (ii) diminuição das dosagens individuais de cada medicamento, reduzindo os seus efeitos tóxicos secundários e (iii) diminuir a probabilidade de desenvolvimento de resistência aos fármacos (GULICK *et al.*, 1997; LEDERGERBER *et al.*, 1999; KWARA, FLANIGAN e CARTER, 2005).

Reações adversas, toxicidade, resistência viral, interações medicamentosas e todos os inconvenientes de um tratamento ao longo de toda a vida do paciente ainda são as principais deficiências destes medicamentos (THOMPSON *et al.*, 2012). O tratamento é capaz de manter a supressão viral e preservar a função imunológica do indivíduo, mas é de fundamental importância que o mesmo entenda que a terapia não cura a infecção (CARPENTER *et al.*, 1996).

Avanços nos estudos sobre medicamentos Anti-HIV trazem melhorias desde toxicidade, potência terapêutica, tolerância por parte do paciente até a quantidade de comprimidos para permitir a supressão viral durável para a maioria dos infectados (THOMPSON *et al.*, 2010). A otimização da HAART se faz necessária, pois vários estudos comprovam que a mortalidade por eventos não relacionados à AIDS já ultrapassa os óbitos causados pela evolução da própria doença (BHASKARAN *et al.*, 2008; ANIS *et al.*, 2009; KITAHATA *et al.*, 2009; HARRISON, SONG e ZHANG, 2010).

Reações adversas (RAs) desempenham um papel determinante na adesão à HAART por parte dos pacientes e este é talvez o determinante mais significativo para o sucesso da terapia (D'ARMINIO MONFORTE *et al.*, 2000). Estes efeitos são responsáveis por co-morbidades perceptíveis aos indivíduos e seus familiares, o que pode resultar na má adesão ao tratamento e consequente falha virológica (DOMINGO e LOZANO, 2011).

2.6 Reações Adversas aos Anti-HIV

De acordo com Edwards e Aronson (2000), uma reação adversa é definida como:

"Uma reação sensivelmente nociva ou desagradável, resultante de uma intervenção relacionada com a utilização de um medicamento, que prevê risco nas futuras

administrações e requer prevenção ou tratamento específico, ou alteração do regime de dosagem, ou retirada do produto.” (EDWARDS e ARONSON, 2000).

No caso da HAART, desde a sua introdução, já estava claro que as reações adversas e a toxicidade dos fármacos seriam reforçados pela necessidade inevitável de sua administração indefinida. Esta certeza viria da impossibilidade de erradicação da infecção pelo HIV e seus efeitos tóxicos que são cumulativos ao longo do tempo (ZAHARAN *et al.*, 2004).

A interrupção da HAART se faz necessária principalmente quando se tratam de toxicidades graves, que põem em risco a vida do indivíduo. No caso das reações adversas crônicas, de longa duração, em que o paciente não corre risco de morte, pode-se recorrer a intervenções farmacológicas ou ações paliativas, corrigindo parcial ou completamente o problema (DOMINGO e LOZANO, 2011).

Com relação à severidade, a Organização Mundial de Saúde classifica as reações adversas em 4 graus:

- Leve ou Grau 1: são sintomas que causam nenhuma ou mínima interferência nas atividades sociais e funcionais habituais dos indivíduos;
- Moderada ou Grau 2: são sintomas que causam maior interferência com atividades sociais e funcionais habituais, mas não impedem que o paciente exerça tais atividades;
- Severa ou Grau 3: são sintomas que levam o indivíduo à incapacidade de realizar atividades sociais e funcionais habituais;
- Potencialmente Fatal ou Grau 4: são sintomas que causam incapacidade de o indivíduo realizar cuidados pessoais básicos ou intervenção médica ou operatória indicada para prevenir danos permanentes, incapacidade persistente ou morte (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

As reações adversas comumente associadas com diferentes medicamentos anti-HIV estão apresentadas na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2 - Reações adversas associadas com diferentes classes de antirretrovirais.

Classe	Medicamento	Efeitos Adversos
INTRs	Zidovudina	Anemia, náusea, <i>rash</i> , miopatia, dislipidemia
	Stavudina Didanosina	Náusea, lipoatrofia, PNS, dislipidemia, pancreatite, acidose láctica, esteatose hepática, doenças cardiológicas, PNS
	Abacavir	Reação de hipersensibilidade, hepatotoxicidade, doenças cardiológicas
	Tenofovir	Insuficiência Renal, perda óssea
INNTRs	Efavirenz	Reações adversas do SNC, <i>rash</i> , hepatotoxicidade, lipoatrofia, teratogenicidade, hipertrigliceridemia
	Nevirapina	<i>Rash</i> , reação de hipersensibilidade, hepatotoxicidade
	Etravirina	<i>Rash</i> , hepatotoxicidade
IPs	Todos os IPs	Náusea, diarreia, <i>rash</i> , dislipidemia, resistência à insulina, hepatotoxicidade
	Atazanavir	Icterícia, nefrolitíase
	Indinavir	Icterícia, nefrolitíase
	Lopinavir fosamprenavir	Doenças cardiológicas

2.6.1 Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica é caracterizada por uma série de desordens metabólicas: obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, elevada glicemia de jejum, hipertensão arterial, baixos níveis de colesterol de alta densidade (HDL) e resistência à insulina (FORD, LI e ZHAO, 2010). É uma patologia que tem como base diagnóstica a resistência à insulina (GRUNDY *et al.*, 2004).

Resistência à Insulina (RI)

Fisiologicamente, a insulina é produzida pelo pâncreas em resposta à hiperglicemia para estimular a utilização da glicose de diferentes formas em vários tecidos. Os tecidos responsáveis por remover a glicose da circulação e que possuem maior impacto na utilização da glicose são o músculo esquelético, fígado e tecido adiposo. Nestes tecidos, a insulina aumenta a captação da glicose reduzindo os níveis de glicose circulantes no sangue e aumenta a conversão de glicose em moléculas de armazenamento como glicogênio e gordura (inibindo a degradação de gordura ou lipólise e a glicogenólise) (KIM *et al.*, 2006).

A resistência à insulina ocorre quando as necessidades de insulina pelo organismo para manter os níveis de glicemia médios são maiores do que o que seria considerado como valores fisiológicos normais (LEBOVITZ, 2001). Esse distúrbio fisiopatológico ocorre devido a uma redução na sensibilidade à insulina em tecidos periféricos (músculo esquelético e especificamente o tecido adiposo) e está relacionado ao aumento de lipídios circulantes (dislipidemias) e de sobrepeso, bem como o possível desenvolvimento de diabetes (DEFRONZO e FERRANNINI; MARTIN *et al.*, 1992). A presença de RI está associada a um maior risco de eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral e morte (LILLIOJA *et al.*, 1993; PYORALA *et al.*, 2000; BONORA *et al.*, 2002; HEDBLAD *et al.*, 2002; MATSUMOTO *et al.*, 2003).

Foi demonstrado que a HAART pode levar ao aumento da glicemia de jejum e a RI ao longo do tempo (DUBE *et al.*, 2001; MALLON *et al.*, 2003; YAN e HRUZ, 2005). Alguns antirretrovirais afetam diretamente a sinalização celular de insulina causando uma mudança rápida e aguda na sensibilidade a este hormônio e outros

ainda causam alterações no tecido adiposo e na função mitocondrial do músculo esquelético, o que acarreta em uma resistência à insulina (VILLARROYA, DOMINGO e GIRALT, 2010).

Direta ou indiretamente, estes efeitos contribuem para o que se conhece como lipotoxicidade em indivíduos infectados pelo HIV em HAART, caracterizada por gordura subcutânea disfuncional com aumentos de gordura visceral e circulação de ácidos graxos livres, com a deposição de lipídios em tecidos não-adiposos, tais como o fígado e os músculos, o que contribui para a RI (VILLARROYA, DOMINGO e GIRALT, 2010).

O tratamento da síndrome metabólica, incluindo a resistência à insulina, deve sempre iniciar com medidas não farmacológicas, e na persistência dos sintomas, iniciar o manejo farmacológico. As abordagens não farmacológicas se baseiam em mudanças de hábitos de vida, que incluem: prevenção do tabagismo, controle nutricional e atividade física; contribuindo para o equilíbrio metabólico, redução da distribuição inadequada de gordura corporal e para a formação de massa muscular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

A elevação dos níveis de triglicerídeos deve ser tratada quando os valores forem superiores a 500 mg/dl. Quando essa alteração for acompanhada de doença cardiovascular (DCV) preexistente, histórico familiar precoce de DCV ou HDL-C < 40 mg/dl, o tratamento farmacológico deve ser considerado. As intervenções farmacológicas incluem os mesmos medicamentos utilizados no tratamento de dislipidemias na população em geral: fibratos e estatinas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Dislipidemia

A resistência à insulina pode desencadear a dislipidemia por vários mecanismos. Em condições normais, a insulina suprime a lipólise de adipócitos, de modo que quando a sinalização deste hormônio está prejudicada, ocorre aumento da lipólise, resultando no aumento dos níveis de ácidos graxos livres. Com isso, ocorre aumento dos níveis de triglicerídeos (TGs) e de apolipoproteínas (como a apolipoproteína B) constituintes das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL),

resultando em hipertrigliceridemia e aumento dos níveis de VLDL (ECKEL, GRUNDY e ZIMMET, 2005; HUANG, 2009).

Em condições normais, a insulina também é responsável pela degradação de apolipoproteínas, de modo que a resistência à insulina aumenta diretamente a produção do VLDL. A hipertrigliceridemia é resultado do aumento na produção e redução da eliminação do VLDL. Esta molécula de colesterol é metabolizada em lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e ambas estão envolvidas na formação de placas de ateromas. Os TGs ricos em VLDL são transferidos para HDL, quando se tornam substrato para lipase hepática e são rapidamente eliminados da circulação (ECKEL, GRUNDY e ZIMMET, 2005; HUANG, 2009).

Lipodistrofia é um termo genérico para várias condições, incluindo lipoatrofia e/ou lipohipertrofia, muitas vezes associada com a dislipidemia e resistência à insulina (GRINSPOON e CARR, 2005). Estes sintomas podem ocorrer em conjunto ou separadamente. Lipoatrofia é definida como a perda de gordura no rosto (bochechas), extremidades, nádegas e gordura abdominal subcutânea. Lipohipertrofia é definida como a acumulação de gordura visceral no abdome, gordura subcutânea, gordura nas mamas, gordura na região cervical (giba) e lipomas (VILLARROYA, DOMINGO e GIRALT, 2010). Esta síndrome pode causar ainda aumento do risco de doença cardíaca coronária (HADIGAN *et al.*, 2003).

A lipodistrofia foi associada principalmente com a utilização de certos INTRs e INNTRs (devido a depleção de mRNA), seguidos pelos IPs. (NOLAN *et al.*, 2003). No entanto, posteriormente, sua gênese foi esclarecida como um efeito multifatorial, incluindo fatores genéticos, idade, sexo, tempo de exposição aos antiretrovirais, alterações metabólicas, contagem de CD4+ no momento do início da HAART, entre outros (MALLON *et al.*, 2005).

As alternativas de tratamento devem ser discutidas evitando-se perda da autoestima, repercussões sociais negativas e impacto desfavorável na adesão ao tratamento pelo paciente. O tratamento pode envolver a substituição de TDF ou ABC por análogos de timidina, injeções de ácido poliláctico para a lipoatrofia facial, perda de peso, exercício e lipoaspiração para acumulação de gordura dorsocervical, assim como cirurgia de redução de mama, implante de próteses e preenchimento facial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

2.6.2 Alterações Cutâneas

Em geral, reações de pele causadas por medicamentos anti-HIV são de início precoce, embora alguns, como efeitos retinóides e alterações pigmentares possam ocorrer mais tardiamente (DOMINGO e LOZANO, 2011). Estas reações podem ir desde formas absolutamente inofensivas (prurido e vermelhidão) até reações extremamente graves, chegando a pôr em risco a vida do paciente (Síndrome de Stevens Johnson) (HAWKINS, 2010).

O termo *Rash* ou erupção cutânea pode ser desencadeado por quase todos os medicamentos anti-HIV, embora os INNTRs e ABC sejam seus principais causadores. A erupção cutânea associada à esta classe é geralmente eritematosa, maculopapular e generalizada (CARR e COOPER, 2000). Erupções do tipo morbiliforme e exantema maculopapular são as reações mais comuns da pele, afetando 8-12% dos indivíduos que receberam HAART (HAWKINS, 2010).

Contudo, o nevirapina é responsável por 0,5-1% dos casos, pondo em risco a vida do paciente (MURPHY, 1996). O mecanismo pelo qual os antirretrovirais causam as alterações cutâneas em indivíduos portadores de HIV em HAART, ainda não foi muito bem elucidado (CHANTARANGSU *et al.*, 2011), contudo, existe uma hipótese em potencial, apresentada na Figura 5 a seguir (SHENTON, 2007).

De acordo com Shenton (2007), o desenvolvimento de Rash Cutâneo induzido por Nevirapina: (1) a nevirapina é metabolizada no fígado (hepatócitos) através de enzimas do citocromo P450 a vários metabólitos incluindo a 12-hidroxinevirapina. (2) 12-hidroxinevirapina iria provavelmente circular através do sangue para a pele. (3) Na pele, a 12-hidroxinevirapina poderia sofrer uma reação de sulfatação, em células como fibroblastos residentes, se tornando uma molécula mais reativa. (4) A molécula, mais reativa, poderia então se ligar a proteínas celulares vizinhas, de forma ainda não elucidada (5). Esta ligação poderia perturbar a homeostase celular e resultar na produção de sinais de perigo, tais como a liberação de citocinas, para o meio circundante. (7) Isto pode resultar no recrutamento de macrófagos. (8) Os macrófagos poderiam desencadear a ativação do sistema imunológico, ativando um processo inflamatório que culminaria como resultado final em um surto de erupção cutânea induzida pela nevirapina.(SHENTON, 2007). A Figura 4 abaixo esquematiza este processo.

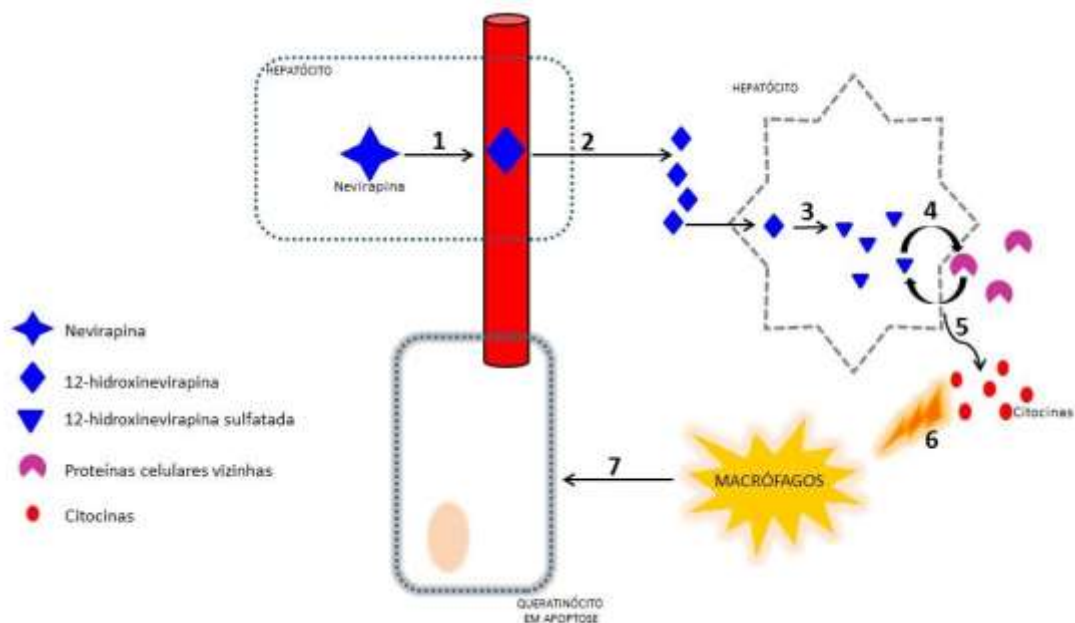


Figura 4 - Esquema do desenvolvimento de Rash Cutâneo induzido por Nevirapina: (1) a nevirapina é metabolizada e da origem a 12-hidroxicinevirapina. (2) Esta molécula na circulação poderia chegar à pele, (3) onde poderia sofrer uma reação de sulfatação. (4) 12-hidroxicinevirapina sulfatada poderia então se ligar a proteínas celulares vizinhas. (5) podendo perturbar a homeostase celular e resultar na liberação de citocinas, (6) resultando no recrutamento de macrófagos. (7) Este processo poderia desencadear a ativação de uma reação inflamatória resultando em um surto de erupção cutânea. Adaptada de (SHENTON, 2007).

Na ocorrência destas reações, é vital a retirada imediata do agente causador e o monitoramento hidroeletrólítico e nutricional do paciente, assim como o tratamento e prevenção de infecções bacterianas secundárias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

A incidência de erupção moderada a grave é de cerca de 8-12%, com taxa de descontinuação da terapia de aproximadamente 2%. *Rash* relacionado à NVP e EFV geralmente é de gravidade leve a moderada, mas erupções cutâneas graves têm sido observadas em cerca de 6% dos doentes tratados com NVP (FAGOT *et al.*, 2001) e de 4% daqueles recebendo EFV, geralmente dentro das 4 primeiras semanas de terapia (MADRUGA *et al.*, 2007).

O tratamento das erupções cutâneas se faz através do uso de anti-histamínicos e corticóides, quando mais intensas. Em casos ainda mais graves é aconselhável descontinuar a terapia ou alterar os esquemas da HAART (Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: guidelines for a public health approach. Executive summary. April 2002).

2.6.3 Efeitos Neuropsiquiátricos

Toxicidade do sistema nervoso central (SNC) na infecção pelo HIV é comumente associado aos antirretrovirais, sobretudo ao EFV. Relatórios publicados sugerem que 40-70% dos indivíduos desenvolvem alguma forma de perturbação neuropsiquiátrica ao longo do tratamento (GOLDENBERG, 2000; BLANCH *et al.*, 2001; PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS, 2012). Seu espectro clínico é amplo, mas os mais comuns são: distúrbios do sono (sonhos anormais ou vívidos, insônia, sonolência), tontura, dificuldade de concentração, confusão, irritabilidade, cefaleia e nervosismo (CLIFFORD *et al.*, 2005). Menos frequentemente, EFV está associado com depressão e reações como pensamentos suicidas ou maníacos e paranoias (HAWKINS *et al.*, 2005).

Estes efeitos secundários desaparecem geralmente dentro das primeiras 24 semanas de tratamento, sendo a maior parte das vezes entre a segunda e quarta semana (CLIFFORD *et al.*, 2005). Mas 10-15% dos indivíduos persistem por longos períodos de tempo com distúrbios do sono e nervosismo (STASZEWSKI *et al.*, 1999).

Foi demonstrado que efavirenz é capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica. As concentrações de EFV no líquido cefalo-raquidiano (LCR) documentadas chegam a 1,2% das concentrações plasmáticas correspondentes (MARZOLINI *et al.*, 2001). Existem evidências de que as concentrações plasmáticas de EFV estejam relacionadas ao desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos (STASZEWSKI *et al.*, 1999).

O mecanismo definitivo através do qual EFV causa neurotoxicidade ainda não foi totalmente elucidado. Uma hipótese consistente sugere que fatores farmacogenéticos podem contribuir para alterações do metabolismo do fármaco, o que predisporia os indivíduos a uma eliminação mais lenta e concentrações plasmáticas mais elevadas, favorecendo a passagem de EFV para o LCR (HAAS *et al.*, 2004; HASSE *et al.*, 2005; RIBAUDO *et al.*, 2006).

Estudos demonstram uma grande variabilidade das concentrações de efavirenz entre os indivíduos e essas diferenças não foram influenciadas pela idade,

sexo, etnia ou índice de massa corporal. Essas evidências apontam que fatores genéticos são determinantes (HAAS *et al.*, 2004; RIBAUDO *et al.*, 2006).

Aconselha-se escalonamento de dose para reduzir significativamente a frequência inicial de tonturas, distúrbios de concentração e alucinações, sem prejudicar a eficácia terapêutica (GUTIERREZ-VALENCIA *et al.*, 2009). Além disso, para minimizar estes efeitos é aconselhado administrar EFV à noite antes de dormir.

Quanto à farmacoterapia, a tontura pode ser combatida com anti-histamínicos para ajudar o paciente a dormir, mas não podem ser utilizados medicamentos com efeito sedativo (THOMPSON *et al.*, 2012). Quando os sintomas causados por EFV são graves ou persistentes, deve-se substituir este fármaco por NVP (Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: guidelines for a public health approach. Executive summary. April 2002).

2.7 Farmacogenética

Com o surgimento de antibióticos, anestésicos e anti-hipertensivos, durante o século XX, percebeu-se que pessoas diferentes recebendo o mesmo tratamento respondiam de formas diferentes. Para alguns indivíduos o tratamento se mostrava eficaz, enquanto que em outros não havia resposta clínica eficiente (MANCINELLI, CRONIN e SADEE, 2000).

Os avanços da química orgânica e o surgimento das leis da genética mendeliana permitiram associar as diferenças metabólicas entre as pessoas a fatores genéticos (MAYNARD SMITH, 1962). Como resultado de estudos realizados, formulou-se a hipótese de que as diferenças geneticamente determinadas nos processos bioquímicos poderiam ser a causa de reações adversas após a ingestão de fármacos (MANCINELLI, CRONIN e SADEE, 2000).

Garrod, em 1902, sugeriu ainda que as enzimas possuíam papéis implicados na desintoxicação de substâncias estranhas (xenobióticos), e que tal mecanismo poderia falhar em algumas pessoas, por falta da enzima desintoxicante necessária (GARROD, 1902).

Em 1954, foi descoberto que os efeitos adversos do tuberculostático isoniazida eram causados devido à deficiência em uma enzima n-acetiltransferase.

Esse e outros estudos seminais estabeleceram a relação entre genética, bioquímica e farmacologia (KALOW, 2002).

Mas tarde, em 1959, Vogel introduziu o conceito de “farmacogenética” para designar a interação entre estes três campos da ciência. Com isso, ela pode ser definida como o estudo da influencia da variabilidade genética do indivíduo nas respostas medicamentosas (MANCINELLI, CRONIN e SADEE, 2000).

A Farmacogenética está sendo estudada no âmbito da terapêutica do HIV devido ao longo prazo e a toxicidade deste tratamento, além de sua complexidade inerente (FELLAY *et al.*, 2001). Assim, a TARV pode ser beneficiada por ferramentas preditivas para identificar a combinação de fármacos mais provável de ser tolerada e eficaz (ROSES, 2004).

A introdução de novos medicamentos, mais convenientes e altamente toleráveis levou a mais opções de tratamento para o HIV. Países desenvolvidos, em sua maioria, possuem a possibilidade de individualizar a TARV tendo como base as características específicas do medicamento, do vírus e do indivíduo (PAVLOS e PHILLIPS, 2012).

Características dos medicamentos que podem influenciar na decisão de tratamento de um indivíduo específico irão incluir o seu perfil de toxicidade, a conveniência, quantidade de comprimidos, e a penetração no sistema nervoso central (SNC) e outros locais vitais. Características do vírus que influenciam na escolha do medicamento incluem o padrão de resistência viral demonstrada nos testes genotípicos e/ou fenotípicos e do histórico do uso de antirretrovirais pelo paciente (SWENSON *et al.*, 2010; PARRA *et al.*, 2011).

Mais recentemente, medicamentos antagonistas de receptores do HIV, tais como Maraviroc, têm sido desenvolvidos, os quais inibem um receptor de quimiocina na célula hospedeira do HIV, principalmente no início da doença. Ensaio de tropismo genotípico e fenotípico são utilizados para determinar se os vírus em um paciente específico são susceptíveis de ser receptores-trópicos e responderem ao tratamento com esses agentes antirretrovirais (SWENSON *et al.*, 2010; PARRA *et al.*, 2011).

Finalmente, as características do hospedeiro são muito importantes para a individualização da TARV e compreendem tanto fatores ambientais (que podem ser

dinâmicos ao longo do tempo) quanto farmacogenéticos (PHILLIPS e MALLAL, 2009a).

Fatores ambientais que influenciam a prescrição de esquemas individuais incluem fatores relativos ao estilo de vida e a adesão do paciente, interações medicamentosas, disfunções tais como hepatite ou doença renal, ou ainda gravidez. Comorbidades tais como doença vascular, disfunções internas dos órgãos e câncer estão desempenhando um papel cada vez maior nas decisões de individualização da terapia (HETHERINGTON *et al.*, 2002; PHILLIPS e MALLAL, 2009a).

Um dos aspectos fixos do hospedeiro que se relaciona com a individualização do tratamento são os fatores farmacogenéticos que potencialmente afetam a eficácia do medicamento e sua toxicidade. Estes incluem genes que possam afetar a disposição global e a atividade de um medicamento, tais como aqueles relacionados com a absorção, distribuição, metabolismo e excreção; transporte do fármaco, ou com o próprio alvo do medicamento. Estes podem também incluir a resposta imune ou genes do antígeno HLA, que aparenta ter uma grande importância em tipos específicos de toxicidade dos fármacos (HETHERINGTON *et al.*, 2002; PHILLIPS e MALLAL, 2009b).

A descoberta de uma forte associação do alelo HLA-B* 5701 do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) classe I com a hipersensibilidade ao abacavir e a subsequente utilização generalizada deste marcador na rotina clínica do HIV é um grande exemplo da tradução da farmacogenética na individualização da TARV, fornecendo um roteiro geral para outros testes farmacogenéticos (MALLAL *et al.*, 2002; CROVELLA *et al.*, 2011).

Nem sempre é possível dissociar os fatores ambientais da influência genética como fontes de variabilidade genética na resposta aos medicamentos. Deste modo, o uso combinado da Monitorização Terapêutica de Fármacos (do inglês *Therapeutic Drug Monitoring* ou TDM) clássica como uma abordagem fenotípica, e da genotipagem de genes relacionados ao metabolismo de fármacos é atualmente a forma mais moderna e eficiente de individualizar a dose de vários medicamentos para o paciente (GINSBURG e WILLARD, 2009; GERVASINI, BENITEZ e CARRILLO, 2010; CREWS *et al.*, 2011).

A maioria dessas descobertas, embora ainda não facilmente aplicáveis à prática clínica, vai continuar a guiar a compreensão dos processos infecciosos e a eficácia e toxicidade dos antirretrovirais (PAVLOS e PHILLIPS, 2012).

A Figura 5 esquematiza a construção de uma prescrição antirretroviral individualizada.

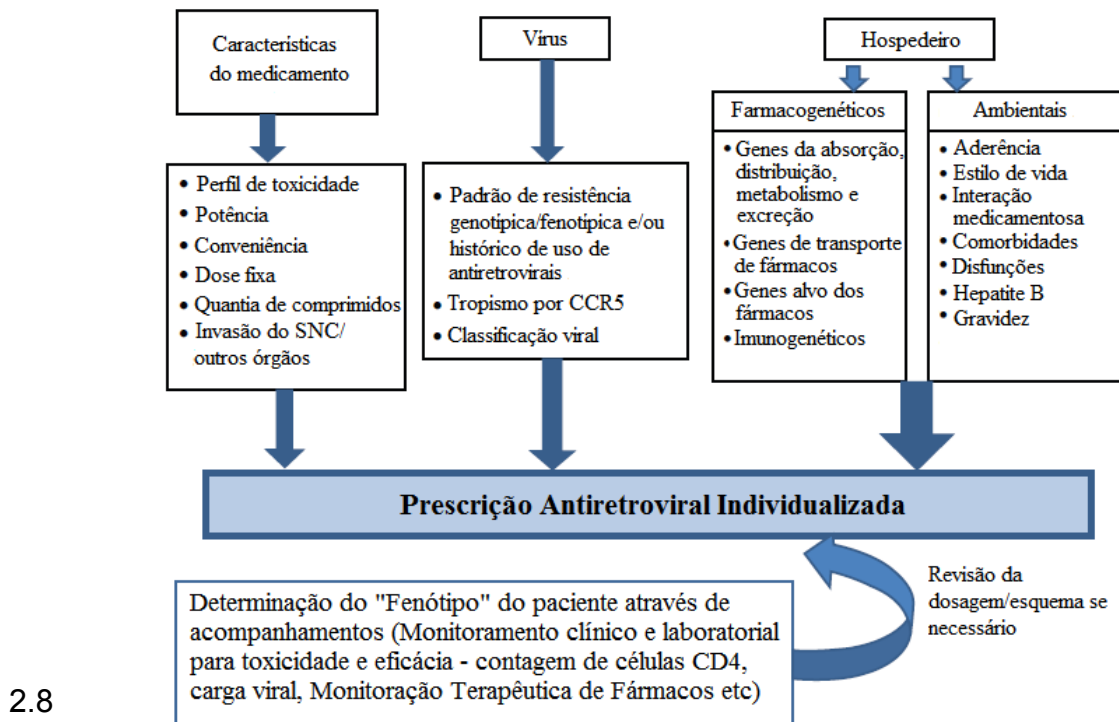


Figura 5 - Prescrição antiretroviral individualizada. Características dos medicamentos, dos vírus e do hospedeiro influenciam no tratamento personalizado de um indivíduo. O acompanhamento e monitoramento subsequente e atualização do esquema de tratamento poderiam ser norma para proporcionar eficácia, tolerabilidade e adesão, com efeitos adversos mínimos. Adaptado de (PAVLOS e PHILLIPS, 2012).

2.8 Genes e Polimorfismos Candidatos

2.8.1 RETN

O gene *Resistina (RETN)* está localizado no cromossomo 19p13.2 e codifica para a produção de um polipeptídeo que dá origem à resistina, um hormônio de sinalização produzido por macrófagos e adipócitos, que pertence à família de proteínas ricas em cisteína. Estudos relataram que adipocitocinas, como a resistina, podem proporcionar relação entre resistência à insulina, obesidade e desenvolvimento de diabetes (CONNELLY *et al.*, 2004; MCTERNAN, KUSMINSKI e KUMAR, 2006; SCHERER, 2006).

Acredita-se que o hormônio resistina desempenhe um papel na RI, inflamação e regulação da massa de tecido adiposo através da alteração na diferenciação de adipócitos (STEPPAN *et al.*, 2001). A resistina pode induzir a expressão do supressor da sinalização de citocinas, um inibidor conhecido pela sinalização à insulina, reduzindo a sensibilização a esse hormônio (STEPPAN *et al.*, 2005).

Estudos anteriores avaliaram o papel dos SNPs no gene *RETN* nos níveis de resistina e resistência à insulina em indivíduos HIV positivos em HAART (ADDY *et al.*, 2003; BARB *et al.*, 2005; KAMIN *et al.*, 2005). Os inibidores de protease podem prejudicar a diferenciação dos adipócitos através da interação com seus sistemas de expressão gênicas, alterando o funcionamento de proteínas regulatórias e consequentemente os efeitos das adipocitocinas (como a resistina). Estes efeitos resultam em hipertrofia do tecido adiposo, especialmente em reservas viscerais, aumento dos triglicerídeos, redução dos níveis plasmáticos de HDL e resistência à insulina nos adipócitos (BASTARD *et al.*, 2002; GALESCU, BHANGOO e TEN, 2013).

Até 70% da variação dos níveis séricos de resistina é explicada por fatores genéticos (MENZAGHI *et al.*, 2006). Estudos anteriores relataram a associação de alguns SNPs com os níveis de resistina (AZUMA *et al.*, 2004; CHO *et al.*, 2004; NORATA *et al.*, 2007; HIVERT *et al.*, 2009).

O polimorfismo rs1862513 está localizado na posição -420C>G, na região promotora do gene Resistina (OSAWA *et al.*, 2004). Este SNP foi associado com níveis mais elevados do hormônio resistina e, consequentemente, ao

desenvolvimento de resistência à insulina (OSAWA et al., 2004; HISHIDA et al., 2013).

Nesse contexto farmacogenético, o presente estudo avaliou o SNP rs1862513 no gene *Resistina* em indivíduos portadores de HIV em HAART.

2.8.2 APOB

O Gene *Apolipoproteína B* ou *APOB* codifica para apolipoproteínas que são componentes estruturais das partículas de lipoproteínas e servem como cofatores para as enzimas que metabolizam lipídios e ligantes para receptores de lipoproteínas (ZAMAN et al., 1997). Esse gene é expresso principalmente nos hepatócitos e, em menor grau, no intestino delgado. O gene *APOB* está localizado no cromossomo 2 entre as regiões 2p24 e p23 (KNOTT et al., 1985).

A apolipoproteína B (ApoB) é um constituinte indispensável da LDL, VLDL e quilomicrons, transportando tanto TGs quanto ésteres de colesterol durante o metabolismo de lipoproteínas (KNOTT et al., 1985; FISHER, ZECH e STACPOOLE, 1994). A ApoB é necessária para a incorporação celular e catabolismo do LDL pelo receptor de LDL. Assim, ApoB é vital para a síntese, transporte e catabolismo das lipoproteínas ricas em TG e ricas em colesterol no intestino e no fígado (OLOFSSON, ASP e BOREN, 1999; BRODSKY e FISHER, 2008).

É sabido que esquemas de terapia antirretroviral podem ser associados à síndrome chamada lipodistrofia e dislipidemia do HIV (CARR et al., 1998; GRINSPOON e CARR, 2005; MANUEL et al., 2005). As causas destas patologias ainda são pouco compreendidas, mas inibidores da protease podem ser mais propensos a causar anomalias metabólicas (PURNELL et al., 2000; GRINSPOON, 2005; JEMSEK et al., 2006).

Os inibidores de protease podem alterar o metabolismo lipídico em indivíduos portadores de HIV. Percebe-se um aumento do colesterol total, VLDL rico em TG e LDL nestas pessoas. Contudo, os mecanismos pelos quais os IPs (em especial o RTV) influenciam o metabolismo lipídico ainda não estão bem elucidados (DURO et al., 2013).

Estudos em ratos sugerem que os IPs reduzem a degradação proteossomal de ApoB, gerando um aumento na produção de partículas de VLDL e LDL (CARR et

al., 1998; RIDDLE *et al.*, 2002). Além disso, as alterações no metabolismo da ApoB podem, em parte, ser explicadas pela indução causada pelo ritonavir dentro dos hepatócitos, que leva ao acúmulo de fatores nucleares de transcrição como os esteróides reguladores ligados a proteínas, resultando em uma regulação positiva nas vias metabólicas e excessiva produção de VLDL (PURNELL *et al.*, 2000).

Estudos demonstraram uma associação entre o tratamento com D4T, especialmente quando em associação com DDI, e aumento dos níveis de colesterol e TG (CARR *et al.*, 1998; MARTIN *et al.*, 2004; BARBARO e BARBARINI, 2006). Estes estudos contribuem com a hipótese de que análogos timidínicos, como AZT e D4T, podem contribuir com a elevação de lipídios por afetarem a função mitocondrial e, conseqüentemente a oxidação dos ácidos graxos no músculo esquelético (DE WIT *et al.*, 2008).

No entanto, nem todos os indivíduos expostos ao mesmo esquema terapêutico desenvolvem dislipidemia. Esta discrepância pode ser devida, pelo menos em parte, aos fatores genéticos. O risco de dislipidemia tem sido descrito em indivíduos portadores de genótipos desfavoráveis para os genes que codificam as apolipoproteínas (TARR *et al.*, 2005; ARNEDO *et al.*, 2007; ROTGER *et al.*, 2009).

Neste contexto farmacogenético, o presente trabalho realizou a avaliação do SNP sinônimo rs693, localizado na posição 7673C>T do gene *APOB*, no éxon 26 (BENN *et al.*, 2005).

2.8.3 APOA5

Dislipidemias em indivíduos com HIV são fortemente influenciadas pela variabilidade genética e, entre os genes candidatos, o da Apolipoproteína A-V (ApoAV), codificada pelo gene *APOA5*, aparece como provavelmente o modulador mais potente do metabolismo de triglicerídeos (PENNACCHIO *et al.*, 2001; RIBALTA *et al.*, 2003). Estudos realizados em camundongos relatam que, quando a produção de ApoA-V é aumentada, os níveis de TGs plasmáticos são reduzidos em até 65%, quando comparados aos níveis no grupo controle. No entanto, quando há supressão do gene *APOA5*, os níveis de TG aumentam em até 400% (PENNACCHIO *et al.*, 2001).

O gene *APOA5* humano é constituído por quatro éxons e está localizado no cromossomo 11q23. Este gene é expresso nos hepatócitos e seu produto é secretado para o plasma, estando presente principalmente no HDL (VAN DER VLIET *et al.*, 2001).

A proteína codificada por este gene, a ApoAV, é uma apolipoproteína componente da HDL que desempenha um papel importante na regulação dos níveis de triglicerídeos no plasma. Esta proteína é responsável tanto por ser um potente estimulador da hidrólise de TG mediada pela lipoproteína lipase (LPL), quanto por ser um inibidor da taxa de produção de VLDL-TG hepático (sem afetar a taxa de produção de VLDL-apoB) Também pode ser associada com quilomícrons, em menor grau.(SCHAAP *et al.*, 2004). Desta forma, ApoAV reduz os níveis de TG plasmáticos, aumentando os níveis de TG hepáticos (PENNACCHIO *et al.*, 2002; LEE *et al.*, 2004). Em condições normais, os TGs ricos em VLDL são transferidos para HDL, quando se tornam substrato para LPL, e são rapidamente eliminados da circulação (HUANG, 2009; ECKEL *et al.*, 2010).

De acordo com mecanismos que já foram explicados anteriormente, os IPs são capazes de interferir na diferenciação de adipócitos e estes efeitos resultam em disfunções metabólicas, incluindo a redução dos níveis de HDL, do qual a ApoAV é componente (MARTINEZ *et al.*, 1999; BASTARD *et al.*, 2002). Alguns antirretrovirais afetam diretamente a sinalização celular de insulina, causando uma mudança rápida e aguda na sensibilidade a este hormônio, enquanto que outros causam alterações no tecido adiposo levando a alterações da função mitocondrial do músculo esquelético, conduzindo a uma resistência à insulina secundária (MURATA, HRUZ e MUECKLER, 2000; DE WIT *et al.*, 2008; HRUZ, 2011).

Direta ou indiretamente, estes efeitos contribuem para o que se conhece como lipotoxicidade, em indivíduos infectados pelo HIV em HAART, caracterizada por gordura subcutânea disfuncional com aumentos de gordura visceral e circulação de ácidos graxos livres, com a deposição de lipídios em tecidos não-adiposos, tais como o fígado e os músculos, o que contribui para RI (FLEISCHMAN *et al.*, 2007; VILLARROYA, DOMINGO e GIRALT, 2010).

O presente estudo realizou a avaliação do SNP não-sinônimo rs3135506 na posição 129C>G do gene *APOA5*, que causa uma troca de um aminoácido serina

(UCG) por um triptofano (UGG) na posição 19 da proteína ApoAV (S19T) (WILLER *et al.*, 2008). Esta mutação pode levar à alteração da síntese ou da estrutura secundária da proteína, modificando sua função no controle da eliminação de lipídios (WARD *et al.*, 2003).

2.8.4 CCHCR1

O gene *CCHCR1* (do inglês *Coiled-Coil alpha-Helical Rod protein 1*), é um gene altamente polimórfico, localizado no cromossomo 6p21.3. Este gene codifica para a proteína CCHCR1, que possui 782 aminoácidos e é composta por 18 éxons. (SUGAWARA *et al.*, 2003; CHANG *et al.*, 2004).

Predições de estruturas secundárias da proteína CCHCR1 sugerem que esta contém vários segmentos de estrutura em super-hélice. É uma proteína nuclear ou citoplasmática, mas também já foi encontrada na mitocôndria e endossomos e também em pseudópodos de queratinócitos *in vitro* (SUGAWARA *et al.*, 2003). A sua localização nuclear e possibilidade de dimerização e interações com o DNA sugerem um papel da CCHCR1 na regulação da proliferação ou diferenciação celular (O'BRIEN *et al.*, 2001; ASUMALAHTI *et al.*, 2002; SUOMELA *et al.*, 2003).

CCHCR1 é super-expressa em queratinócitos de lesões de pele com erupções cutâneas, enquanto que, em amostras de pele aparentemente normais, sua presença é quase imperceptível. Por isso, embora *CCHCR1* seja um gene candidato plausível para a susceptibilidade à psoríase, seu papel no desenvolvimento de erupção cutânea tem sido consistentemente sugerido em Estudos de Associação do Genoma Total (do inglês *Genome-Wide Association Studies*—GWAS) (SHENTON, 2007; CHANTARANGSU *et al.*, 2011).

Os polimorfismos rs746647 e rs1265112 são localizados em uma região de íntron (CHANTARANGSU *et al.*, 2011). Apesar de ser uma região não codificante, este tipo de SNP pode levar à alteração da função da proteína através de um erro no processo de *splicing*. Nesse processo pode ocorrer um erro de reconhecimento de íntrons e, como consequência, um íntron poderá ser transcrito e posteriormente traduzido, dando origem a uma proteína não funcional ou com função alterada (CLANCY, 2008).

O SNP rs1576 , não-sinônimo, está localizado na posição 2675C>G do gene *CCHCR1*, levando a alteração do códon TCC para TCG, alterando um aminoácido serina para cisteína na posição 829 (S829C) em uma região codificadora do gene (CHANTARANGSU *et al.*, 2011).

O presente estudo avaliou a presença dos SNPs rs746647, rs1265112 e rs1576 com o desenvolvimento de *Rash* Cutâneo em pessoas portadoras do HIV em HAART.

2.8.5 A superfamília NR

O gene NR1I2 (nuclear receptor subfamily 1) ou Receptor X de Pregnano (do inglês Pregnane X Receptor) (PXR) e NR1I3 ou Receptor de Androstano Constitutivo (do inglês Constitutive Androstane Receptor) (CAR), são membros da superfamília dos Receptores Nucleares (NR) e agem principalmente como sensores de xenobióticos, aumentando a expressão de enzimas metabolizadoras de fármacos, facilitando a eliminação de xenobióticos do corpo (WANG e LECLUYSE, 2003; CHEN *et al.*, 2012). NR1I2 e NR1I3 são reguladores da transcrição de uma grande variedade de genes, cujos produtos metabolizam uma vasta gama de fármacos (CHEN *et al.*, 2012; PIEDADE *et al.*, 2012).

O gene NR1I2, que codifica para a proteína PXR, é composto por 10 éxons e está localizado entre as regiões 3q12 e q13.3 (ZHANG *et al.*, 2001). Vários SNPs foram relatados em NR1I2 e alguns estão associados a alterações na função da PXR (FELLAY *et al.*, 2005). O gene NR1I3, que codifica para a proteína CAR, está localizado no cromossomo 1q23.3, e é constituído por 9 éxons. Variantes diferentes de NR1I3 foram descritos, em que cada isoforma resulta de uma combinação diferente de eventos de splicing alternativo (AUERBACH *et al.*, 2003; LAMBA *et al.*, 2004).

Os INNTRs, como o efavirenz, são metabolizados pelas proteínas do sistema CYP e pelas UDP-glicuronosiltransferases (UGTs) hepáticas. A expressão de PXR e CAR se correlaciona com a expressão destas proteínas metabolizadoras do EFZ (CESPEDES e ABERG, 2006).

Ativadores de CAR têm demonstrado induzir genes de UGT2B *in vivo*, e assim CAR aparenta desempenhar um papel na regulação basal e induzida das

enzimas envolvidas no metabolismo do efavirenz (WYEN et al., 2011). Além disso, INNTRs podem induzir a atividade do promotor de CYP3A4 através de PXR, e de fato um aumento na atividade do CYP3A4 é vista em indivíduos tratados com efavirenz (HARIPARSAD et al., 2004). Portanto, existe a hipótese de que a variabilidade interindividual em PXR e CAR, causada por polimorfismos, resultaria na variabilidade interindividual adicional de CYP2B6, CYP2A6 e UGT2B7 (WYEN et al., 2008).

O SNP rs1523130 está localizado na posição 44477T>C em uma região no promotor 5'UTR do gene NR1I2, podendo levar à modificações na quantidade da proteína PXR produzida (LAMBA et al., 2008).

O polimorfismo rs2307424 sinônimo está localizado na posição 540C>T do gene NR1I3, na posição P180P da proteína, levando a uma alteração do códon CCC para CCT, mantendo o aminoácido prolina na posição (CORTES et al., 2013). Apesar de ser um polimorfismo que não causa alteração na sequência de aminoácidos na proteína, um SNP sinônimo leva a utilização de códons sinônimos diferentes daqueles preferencialmente utilizados pela célula, que pode levar a redução da taxa de expressão do gene, visto que haveria uma menor quantidade de tRNA específico disponível. Como consequência deste processo, ocorre uma redução na quantidade de proteína produzida (COMERON e AGUADE, 1998; FOX e ERILL, 2010).

3 HIPÓTESES DE ESTUDO

3.1 RETN

O presente estudo levantou uma hipótese com relação ao polimorfismo rs1862513 no gene *RETN*, que consiste em: (1) o SNP rs1862513 no gene *RETN* pode levar ao aumento na produção do hormônio Resistina, (2) a presença da resistina ativa uma via que culmina na redução da sensibilidade do receptor de insulina, (3) a redução da ação da insulina acarreta no bloqueio da entrada de glicose na célula caracterizando o quadro clínico de RI, (4) paralelamente, ocorre a interação dos IPs com proteínas envolvidas nos sistemas de expressão gênica dos adipócitos, (5) alterando a ação de proteínas regulatórias e consequente

prejudicando os efeitos das adipocitocinas (como a resistina). A Figura 6 abaixo representa o esquema de desenvolvimento de RI induzida por IPs e potencializada pelo SNP rs1862513 no gene *RETN*.

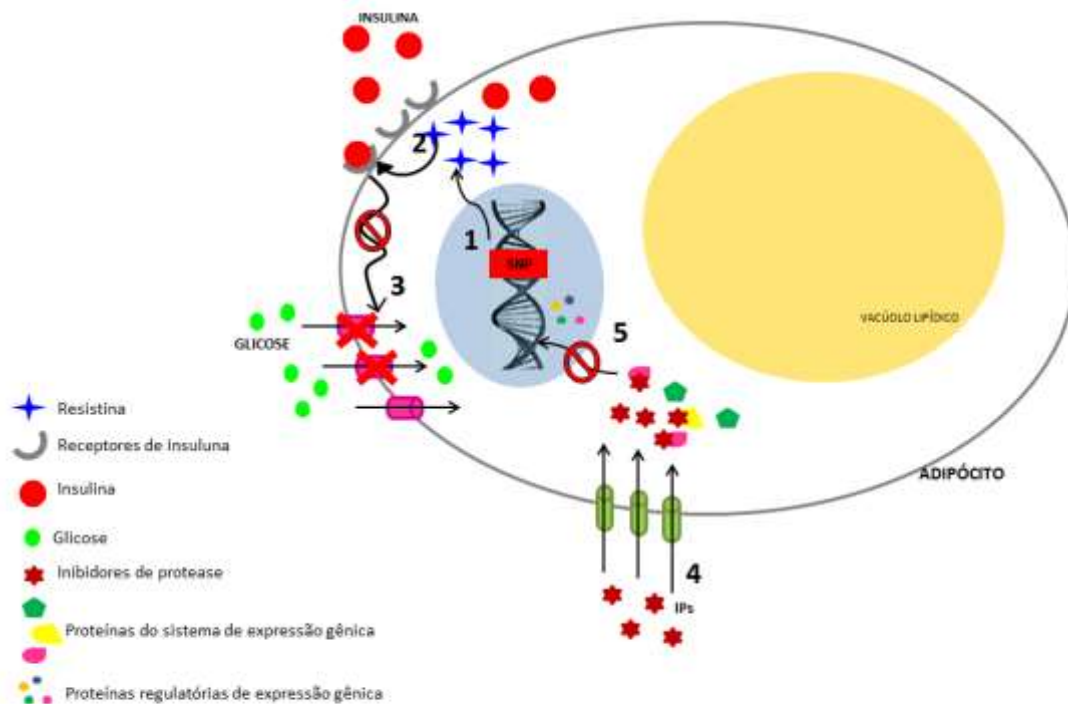


Figura 6 - Esquema de desenvolvimento de RI induzida por IPs e potencializada pelo SNP rs1862513 no gene *RETN*: (1) o SNP rs1862513 pode levar ao aumento na produção de Resistina, (2) ativando uma via que culmina na redução da sensibilidade dos receptores de insulina, (3) levando ao quadro de resistência à insulina. (4) Paralelamente pode ocorrer a interação dos IPs com proteínas do sistema de expressão gênica dos adipócitos, (5) alterando a ação de proteínas regulatórias e consequentemente os efeitos da resistina.

3.2 APOB

O presente trabalho realizou a avaliação do SNP sinônimo rs693, localizado na posição 7673C>T do gene *APOB*, no éxon 26. Este SNP causa uma mudança de códon ACC para ACT (posição 7673 do gene, T2488T da proteína), não alterando o aminoácido treonina na cadeia polipeptídica. Por se tratar de uma alteração de um códon sinônimo, ocorre uma mudança da taxa de tradução da proteína ApoB, visto que alterações deste tipo podem alterar a velocidade de expressão do gene, devido a disponibilidade diferenciada de tRNA específico na célula para os diferentes códons sinônimos.

Esta análise se justifica sob a seguinte hipótese formulada pelo presente trabalho: (1) o SNP rs693 no gene *APOB* pode levar ao aumento nos níveis da proteína *APOB* levando a maior disponibilidade de ApoB para compor VLDL e LDL, (2) favorecendo a evolução de um quadro clínico de hipercolesterolemia. Como consequência (3) ocorre aumento da conjugação de VLDL e LDL aos TGs (colesterol total), (4) caracterizando também um quadro de hipercolesterolemia total pelo aumento de VLDL-TG e LDL-TG na corrente sanguínea. (5) Paralelamente, os IPs reduzem a degradação proteossomal de ApoB, gerando um aumento na produção de partículas de VLDL e LDL, favorecendo a evolução de um quadro de hipercolesterolemia. A Figura 7 abaixo representa o esquema do desenvolvimento deste processo.

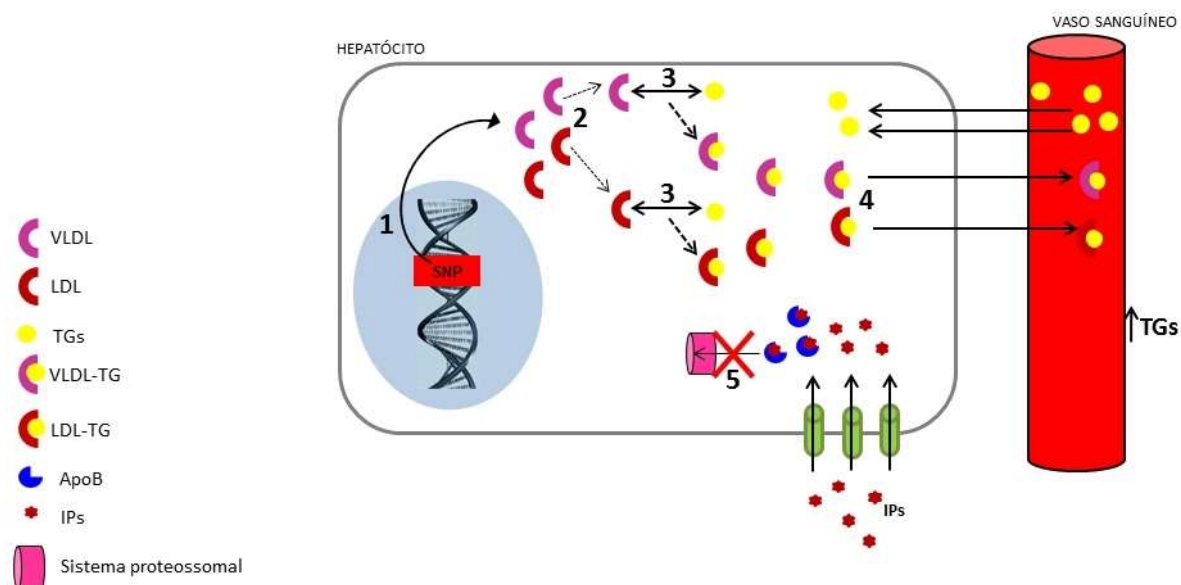


Figura 7 - Esquema do desenvolvimento de hipercolesterolemia induzida pelo SNP rs693 no gene APOB potencializada pelo efeito dos antirretrovirais: (1) o SNP rs693 pode levar ao aumento nos níveis da ApoB levando a maior disponibilidade de VLDL e LDL, (2) levando a evolução de um quadro clínico de hipercolesterolemia. Como consequência (3) ocorre aumento dos níveis de TGs, (4) caracterizando um quadro de hipercolesterolemia total pelo aumento de VLDL-TG e LDL-TG na corrente sanguínea. (5) Paralelamente, os IPs podem reduzir a degradação proteossomal de ApoB, gerando a evolução do quadro de hipercolesterolemia.

De forma semelhante, Dumitrescu *et al.* (2011) estudaram o SNP rs693 associado com níveis de LDL-C e os níveis de TG em diferentes modelos de hereditariedade (DUMITRESCU *et al.*, 2011).

3.3 APOA5

O presente estudo formulou a seguinte hipótese para o desenvolvimento de hipertrigliceridemia induzida pelo SNP rs3135506 no gene *APOA5* potencializada pelo efeito dos antirretrovirais: (1) o SNP rs3135506 no gene *APOA5* pode causar uma alteração na estrutura da proteína ApoAV dificultando a composição do HDL, reduzindo seus níveis hepáticos. (2) Como consequência, ocorre a redução da taxa de conjugação do HDL com o TG, (3) reduzindo a taxa de transporte e eliminação dos TGs do organismo, (4) levando ao acúmulo de TGs na corrente sanguínea, caracterizando um quadro clínico de hipertrigliceridemia. (5) Paralelamente, os IPs reduzem a degradação proteossomal de ApoB, gerando um aumento na produção de partículas de VLDL e LDL, favorecendo a evolução de um quadro de hipercolesterolemia. A Figura 8 abaixo esquematiza este processo.

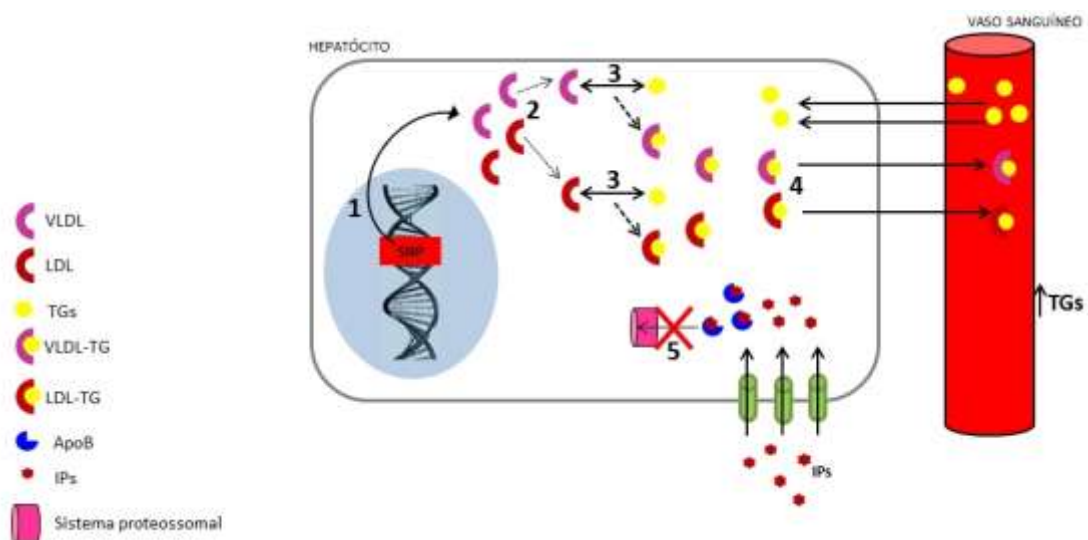


Figura 8 - Esquema do desenvolvimento de hipertrigliceridemia induzida pelo SNP rs3135506 no gene *APOA5* potencializada pelo efeito dos antirretrovirais: (1) o SNP rs3135506 pode causar uma alteração na estrutura da ApoAV dificultando a composição do HDL. (2) Como consequência, ocorre a redução da taxa de conjugação do HDL com o TG, (3) reduzindo a taxa de eliminação dos TGs, (4) caracterizando um quadro clínico de hipertrigliceridemia. (5) Paralelamente, os IPs reduzem a degradação proteossomal de ApoB, gerando um aumento na produção de VLDL e LDL, favorecendo a evolução de um quadro de hipercolesterolemia.

3.4 CCHCR1

O presente estudo tomou como critério fundamental a importância funcional do gene *CCHCR1* nos processos de regulação da proliferação ou diferenciação dos queratinócitos, bem como o possível mecanismo de desenvolvimento de erupção cutânea induzida pelos antirretrovirais ao nível destas células.

Tendo em vista que a nevirapina é um INNTR e todos os antirretrovirais desta mesma classe possuem mecanismos de ação semelhantes (RAWAL, MURUGESAN e KATTI, 2012), é plausível estender esta hipótese de estudo também para os demais INNTRs da HAART.

O presente estudo formulou a seguinte hipótese para o mecanismo de desenvolvimento de *rash* cutâneo induzido pelos SNPs rs746647, rs1265112 e rs1576 no gene *CCHCR1* potencializada pelo efeito dos antirretrovirais: (1) a entrada da nevirapina no queratinócito pode desencadear (2) a produção de citocinas pró-inflamatórias que (3) emitem sinais de perigo ativando o sistema imunológico, que (4) como mecanismo de defesa do organismo leva o queratinócito à apoptose exacerbada, caracterizando o quadro clínico de *rash* cutâneo. (5) A presença dos SNPs rs746647, rs1265112 e rs1576 no gene *CCHCR1* podem levar ao aumento nos níveis da proteína CCHCR1, (6) que atua aumentando a proliferação e diferenciação celular, agravando o quadro de inflamação (*rash* cutâneo). Este processo encontra-se esquematizado na Figura 9 a seguir.

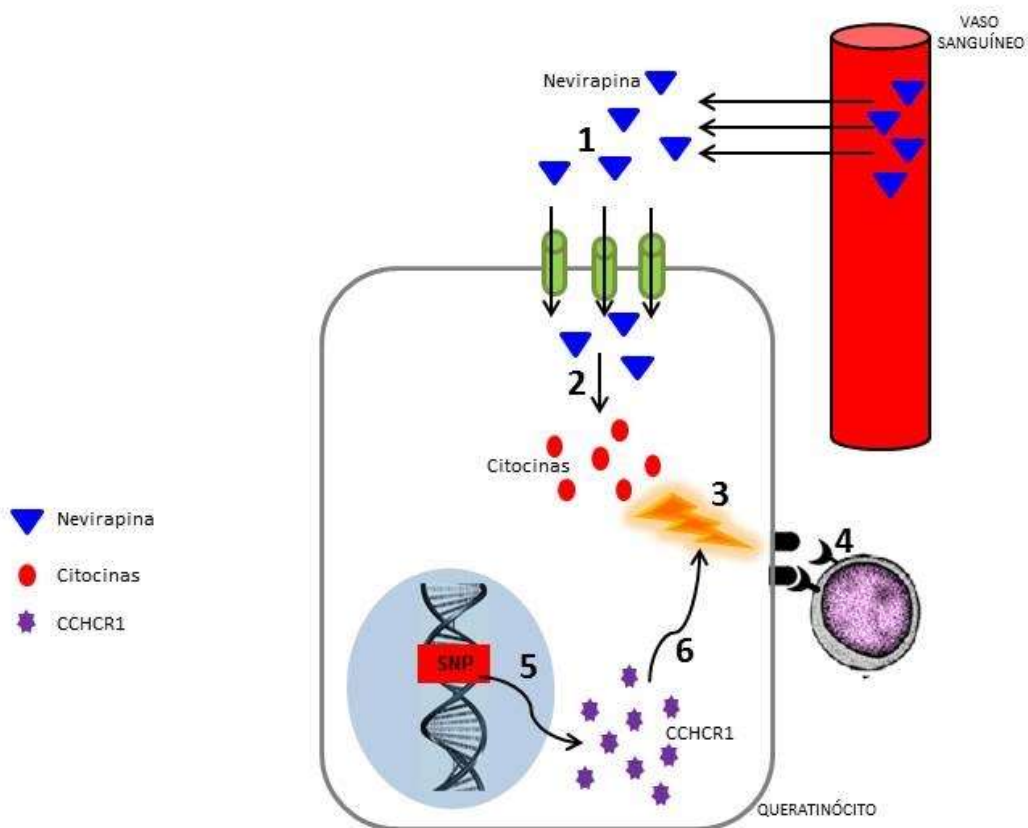


Figura 9 - Esquema do desenvolvimento de rash cutâneo induzido pelos SNPs rs746647, rs1265112 e rs1576 no gene *CCHCR1* potencializada pelo efeito dos antirretrovirais: (1) a entrada da nevirapina no queratinócito pode desencadear (2) a produção de citocinas pró-inflamatórias que (3) emitem sinais de perigo ativando o sistema imunológico. (4) Como mecanismo de defesa o queratinócito sofre apoptose exacerbada, caracterizando o quadro clínico de *rash* cutâneo. (5) A presença dos SNPs rs746647, rs1265112 e rs1576 podem levar ao aumento nos níveis da proteína CCHCR1, (6) que atua aumentando a proliferação e diferenciação celular, agravando o quadro de inflamação (*rash* cutâneo).

3.5 A Superfamília NR

Com base na farmacogenética do *NR1I2* e *NR1I3*, o presente estudo selecionou dois SNPs nestes genes, que através de sua interação com as proteínas metabolizadoras do EFZ podem levar ao aumento da concentração cefalorraquidiana deste fármaco, induzindo reações neuropsiquiátricas em pacientes em HAART.

No contexto da farmacogenética dos genes *NR1I2* e *NR1I3* o presente trabalho formulou a hipótese de que: (1) os SNPs rs1523130 e rs2307424 nos genes *NR1I2* e *NR1I3*, podem causar redução na produção das proteínas PXR e CAR, que

são fatores de transcrição e ajudam na expressão das proteínas que metabolizam o efavirenz. Como consequência (2) ocorre uma redução do metabolismo do EFZ, levando ao acúmulo deste fármaco na célula. (3) O acúmulo do EFZ não metabolizado favorece sua passagem pela barreira hemato-encefálica, atingindo o tecido nervoso e causando neurotoxicidade. A Figura 10 abaixo representa o esquema do desenvolvimento de neurotoxicidade induzida pelos SNPs rs1523130 e rs2307424 nos genes *NR1I2* e *NR1I3* potencializada pelo efeito do efavirenz.

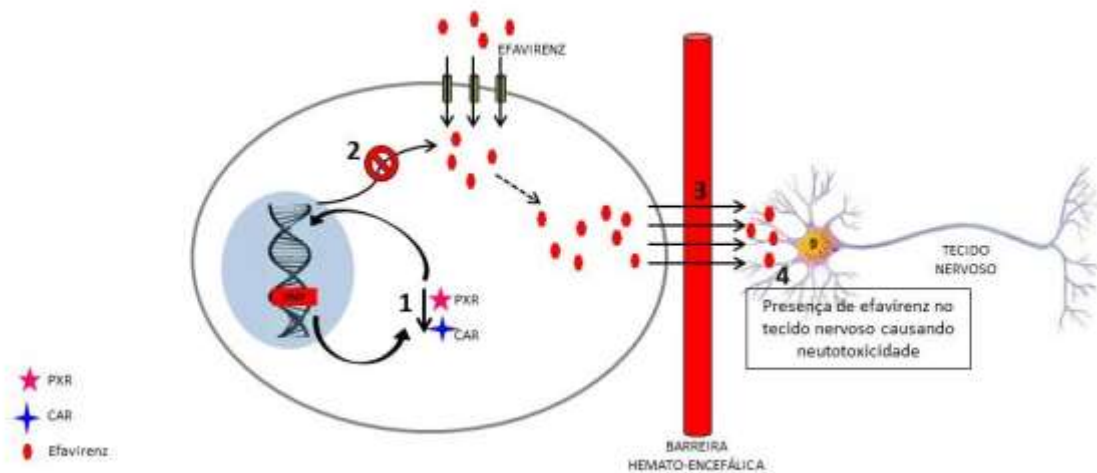


Figura 10 - Esquema do desenvolvimento de neurotoxicidade induzida pelos SNPs rs1523130 e rs2307424 nos genes *NR1I2* e *NR1I3* potencializada pelo efeito do efavirenz: (1) os SNPs rs1523130 e rs2307424, podem causar redução na produção das proteínas PXR e CAR. Como consequência (2) ocorre uma redução do metabolismo do EFZ. (3) O acúmulo do EFZ não metabolizado favorece sua passagem pela barreira hemato-encefálica, atingindo o tecido nervoso e causando neurotoxicidade.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo e questões éticas

A presente pesquisa trata-se de um estudo do tipo caso-controle. Este tipo de trabalho possui como característica a análise observacional e retrospectiva, ou seja, a identificação de fatores de risco depois do diagnóstico de determinado caso clínico em um grupo de indivíduos (SCHULZ e GRIMES, 2002). Neste estudo, acompanham-se dois grupos de indivíduos, onde um grupo apresenta o caso clínico e outro não, realizando-se comparações entre os dois.

Dessa forma, os indivíduos portadores do HIV-1 em atendimento no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) foram convidados para o estudo. Cada paciente contribuiu com uma amostra de sangue periférico, mediante autorização com um termo de consentimento acompanhado por um questionário de abordagem epidemiológica (Apêndices A e B). O delineamento metodológico do estudo recebeu aprovação prévia do comitê de ética em pesquisa do IMIP (Anexo A).

4.2 Descrição e caracterização da amostra

A população escolhida para o estudo foi selecionada retrospectivamente e consiste em 250 indivíduos em tratamento antirretroviral da região metropolitana de Recife-PE, atendidos no ambulatório do Hospital Dia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP. Os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados para a seleção dos indivíduos:

- Medicamentos e dosagem escolhidos para o tratamento;
- Presença ou ausência de reações adversas dentro de um período de pelo menos um ano de tratamento contínuo.

Baseando-se nesses parâmetros, as amostras foram caracterizadas de acordo com a apresentação ou não de reações adversas decorrentes do tratamento. Os indivíduos que apresentaram reações adversas severas, potencialmente fatais (segundo parâmetros da OMS) ou que necessitaram de troca de esquema

terapêutico devido ao uso dos medicamentos antirretrovirais foram classificados como casos, enquanto os que apresentaram RA leves, moderadas ou não sofreram essas reações, fizeram parte dos grupos controles, o que permitiu uma análise em separado para melhor avaliar fatores genéticos possivelmente associados ao surgimento de reações adversas. Os grupos casos e os grupos controles foram ainda estratificados de acordo com as reações adversas para cada um dos oito polimorfismos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

As reações adversas incluídas na análise são aquelas de maior incidência entre os indivíduos participantes da pesquisa e estão listadas a seguir: resistência insulínica, alterações lipídicas, erupção cutânea e intolerância a EFV. A Tabela 3 abaixo relaciona os grupos de estudo utilizados classificados de acordo com a ocorrência de reações adversas

Tabela 3 - Relação dos grupos de estudo classificados de acordo com a ocorrência de reações adversas: casos (reações adversas severas, potencialmente fatais ou que necessitaram de troca de esquema terapêutico devido ao uso dos medicamentos antirretrovirais) e controles (reações adversas leves, moderadas ou que não sofreram reações)

Reação Adversa	Grupo Caso (n amostral)	Grupo Controle (n amostral)
Resistência à Insulina	56	194
Dislipidemia	23	227
Rash cutâneo	38	212
Neurotoxicidade	59	191

4.2.1 Elegibilidade

CrITÉRIOS Gerais de Inclusão para o Estudo:

- Idade entre 18 e 50 anos;
- Tratamento antirretroviral contínuo por pelo menos um ano;
- Boa adesão ao tratamento (sem interrupções significativas do tratamento);

Critérios Gerais de Exclusão para o Estudo:

- Mulheres grávidas;
- Usuários de drogas ilícitas;
- Portadores de co-infecções como outros vírus e doenças sistêmicas crônicas pré-existentes que poderiam confundir o diagnóstico de presença de reações adversas.

Critérios para Inclusão no Grupo de Casos (reações adversas):

- Indivíduos que apresentaram reações adversas severas a graves, segundo parâmetros da OMS, decorrentes da terapia antirretroviral;
- Indivíduos que apresentaram reações adversas que levaram a mudança de esquema terapêutico.

Critérios para Inclusão no Grupo de Controles:

- Indivíduos que não apresentaram reações adversas;
- Que apresentaram reações adversas apenas nos primeiros meses do tratamento;
- Que apresentaram reações adversas moderadas a leves, segundo parâmetros da OMS.

4.2.2 Procedimentos para coleta de dados

Os indivíduos em tratamento anti-HIV foram selecionados por conveniência segundo a demanda do ambulatório do Hospital Dia do IMIP. Os indivíduos que compareceram para consulta de rotina e que preencheram os critérios de inclusão/exclusão do estudo foram apresentados à pesquisa. Os indivíduos que se voluntariaram assinaram o termo de consentimento livre e informado para que fosse coletado 4 mL de sangue periférico em um tubo com anticoagulante (EDTA), bem como o fornecimento de dados do prontuário.

4.3 Processamento das amostras

4.3.1 Extração do DNA

A extração do DNA genômico foi realizada utilizando-se o Genomic Prep Blood DNA isolation kit (método *salting out*), de acordo com as instruções do fabricante (Promega).

4.3.2 Genotipagem

Todos os SNPs foram genotipados através da tecnologia de PCR em tempo real com sondas TaqMan utilizando a plataforma ABI 7500 (Applied Biosystems) com o protocolo: desnaturação inicial a 95 °C por 10 min, seguida por 35 ciclos de amplificação (desnaturação a 95 °C por 15 s e anelamento/extensão a 60 °C por 1 min).

Todos os polimorfismos foram genotipados usando sondas TaqMan de genotipagem (códigos das sondas: C_1394112_10 (rs1862513); C_7615420_20 (rs693); C_25638153_10 (rs3135506); C_2438320_20 (rs1576); C_2207931_10 (rs746647); C_2452236_10 (rs1265112); C_9152783_20 (rs1523130); C_25746794_20 (rs2307424)) (Life Technologies, California, EUA).

4.4 Variáveis estudadas

4.4.1 Variáveis clínicas

Do ponto de vista clínico, as variáveis escolhidas neste estudo possivelmente podem influenciar no resultado final de tratamentos farmacológicos de um modo geral. São elas: idade, peso, etnia e sexo.

4.4.2 Variáveis genéticas

Os genes e polimorfismos candidatos foram selecionados através de busca na literatura e por critérios funcionais. Foram selecionados oito SNPs em seis genes associados com a ocorrência de reações adversas em indivíduos portadores de HIV em terapia antirretroviral. Os genes e SNPs escolhidos foram: *RETN*; SNP

rs1862513 (-420C>G; 5'UTR), *APOB*; rs693 (7673C>T; sinônimo: T2488T), *APOA5*; rs3135506 (129C>G; não-sinônimo: S19T), *CCHCR1*; rs1576 (2675C>G; não sinônimo: S829C); rs746647 (1473-597A>G) e rs1265112 (1105-27T>C), *NR1I2*; rs1523130 (44477T>C; 5'UTR), e *NR1I3*; rs2307424 (540C>T; sinônimo: (P180P)).

A Tabela 4 abaixo relaciona todos os genes e SNPs estudados, suas Sequências de Referência (do inglês *Reference Sequence*, RefSeq), tipo e os códigos das sondas utilizadas.

Tabela 4 - Relação de genes e SNPs estudados, suas Sequências de Referência (do inglês *Reference Sequence*, RefSeq), tipo e os códigos das sondas utilizadas.

Genes	RefSeq	Tipo	Código da Sonda
<i>RETN</i>	rs1862513	5'UTR	C_1394112_10
<i>APOB</i>	rs693	sinônimo (T2488T)	C_7615420_20
<i>APOA5</i>	rs3135506	não-sinônimo (S19T)	C_25638153_10
	rs1576	não-sinônimo (S829C)	C_2438320_20
<i>CCHCR1</i>	rs746647	região intrônica	C_2207931_10
	rs1265112	região intrônica	C_2452236_10
<i>NR1I2</i>	rs1523130	5'UTR	C_9152783_20
<i>NR1I3</i>	rs2307424	sinônimo (P180P)	C_25746794_20

Todos os SNPs analisados possuem a frequência do alelo minoritário maior do que 5%, de acordo com o banco de dados do consórcio internacional HapMap nas populações CEPH (amostras representativas de populações ascendentes de europeus) e YRI (amostras representativas de uma tribo africana). Como pode ser visto na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5. Frequências dos alelos minoritários nos SNPs analisados de acordo com o banco de dados do consórcio internacional HapMap nas populações CEPH (amostras representativas de populações ascendentes de europeus) e YRI (amostras representativas de uma tribo a

Gene	RefSeq	Alelos	Alelo minoritário	Frequência HapMap	
				CEPH	YRI
RETN	rs1862513	C/G	G	0,35	0,45
APOB	rs693	A/G	A	0,5	0,19
APOA5	rs3135506	C/G	C	0,06	0,05
	rs746647	A/G	G	0,3	0,23
CCHCR1	rs1265112	C/T	C	0,3	0,23
	rs1576	C/G	C	0,32	0,27
NR1I2	rs1523130	C/T	C	0,65	0,07
NR1I3	rs2307424	A/G	A	0,34	0,12

4.5 Análises estatísticas

O Teste T de Welch foi usado para analisar se determinados valores das variáveis clínicas pré-tratamento (idade e massa corporal) poderiam influenciar no posterior desenvolvimento de reações adversas.

O Teste Exato de Fisher foi usado para avaliar se as variáveis (sexo e etnia) poderiam influenciar no posterior desenvolvimento de reações adversas.

O Teste exato de Fisher foi usado para testar a associação das variáveis genéticas com a ocorrência de reações adversas.

5 RESULTADOS

5.1 Resultados para resistência à insulina

5.1.1 Análise das variáveis clínicas

De acordo com os resultados obtidos nos testes de associação clínica, não há ligação estatisticamente significativa entre massa corporal ($p=0,64$) e idade do indivíduo no início da HAART ($p=0,39$), com o desenvolvimento de resistência à insulina na população estudada, como pode ser visto na Tabela 6.

Tabela 6. Testes de associação (variáveis clínicas idade e massa corporal no início do tratamento), medidas de associação e p-values resultantes (Teste T de Welch) com a ocorrência de resistência à insulina em indivíduos em HAART.

Variável	Média $\pm$ DP		Teste t	p
	Casos* (n=56)	Controles** (n=194)		
Idade no Início do Tratamento (anos)	32,27 $\pm$ 8,24	31,18 $\pm$ 8,61	0,86	0,39
Massa Corporal no Início do Tratamento (Kg)	61,66 $\pm$ 11,33	62,49 $\pm$ 13,82	0,45	0,64

*Indivíduos que desenvolveram resistência à insulina

**Indivíduos que não desenvolveram resistência à insulina

Com relação às variáveis clínicas sexo e etnia também não há associação estatisticamente significativa ($p<0,05$) entre o grupo que apresentou resistência à insulina devido à HAART e grupo controle, como pode ser visto na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7 - Testes de associação (variáveis clínicas sexo e etnia), medidas de associação e p-valores resultantes (Teste Exato de Fisher) na ocorrência de resistência à insulina.

Variável		Casos* (n=56)	Controles** (n=194)	Medida de Associação OR [IC de 95%]	p
Sexo	Masculino	17	49	1,28 [0,66-2,48]	0,5
	Feminino	39	145		
	Total	56	194		
Etnia	Afrodescendente	45	150	1,2 [0,57-2,51]	0,71
	Branco	11	44		
	Total	56	194		

OR - razão de chances

IC de 95% - intervalo de confiança de 95%

*Indivíduos que desenvolveram resistência à insulina

**Indivíduos que não desenvolveram resistência à insulina

5.1.2 Frequências alélicas e genótípicas do gene *RETN*

As frequências observadas dos genótipos do *RETN* estiveram em equilíbrio, em conformidade com o Princípio de Hardy-Weinberg. Após a estratificação de acordo com o desenvolvimento de resistência à insulina, o alelo minoritário G do polimorfismo rs1862513 não se apresentou associado com a ocorrência desta reação adversa, apresentando frequência de 35,71% entre o grupo caso contra 35,82% entre os controles, diferença estatisticamente não significativa ($p=1$). Estes resultados podem ser visualizados na Tabela 8.

Tabela 8 - Frequências alélicas e genótípicas do gene *RETN* e testes de associação (teste exato de Fisher) com a ocorrência de resistência à insulina em indivíduos em HAART.

SNP	Alelo Minoritário* e Genótipos	Frequências		OR [IC de 95%]	p
		Casos** n=56 (%)	Controles** n=194 (%)		
rs1862513	G	40/112 (35,71)	139/388 (35,82)	1 [0,64-1,54]	1
	G/G	3/56 (5,3)	21/194 (10,82)	0,27	
	C/G	34/56 (60,7)	97/194 (50)		
	C/C	19/56 (34)	76/194 (39,17)		

OR - razão de chances

IC de 95% - intervalo de confiança de 95%

*Apenas o alelo minoritário foi incluído para simplificar a apresentação dos resultados

*Indivíduos que desenvolveram resistência à insulina

**Indivíduos que não desenvolveram resistência à insulina

5.2 Resultados para dislipidemia

5.2.1 Análises das variáveis clínicas

Após a estratificação dos grupos de estudo de acordo com a ocorrência de reações adversas à HAART, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para as variáveis clínicas idade e massa corporal no início do tratamento, quando se comparou o grupo que desenvolveu dislipidemia com o grupo controle. Estes resultados podem ser encontrados na Tabela 9.

Tabela 9 - Testes de associação (variáveis clínicas idade e massa corporal no início do tratamento), medidas de associação e p-valores resultantes (Teste T de Welch) com a ocorrência de dislipidemia em indivíduos em HAART.

Variável	Média ± DP		Teste t	p
	Casos* (n=23)	Controles** (n=227)		
Idade no Início do Tratamento (anos)	30,89±8,1	31,48±8,57	0,33	0,74
Massa Corporal no Início do Tratamento (Kg)	63,87±16,03	62,15±13	0,49	0,62

*Indivíduos que desenvolveram dislipidemia

**Indivíduos que não desenvolveram dislipidemia

Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para as variáveis sexo e etnia, entre os grupos de estudo. Os resultados dos testes de Fisher obtidos apontam um p-value de 1,00 para a variável sexo entre os grupos. Para a variável etnia, os p-values encontrados também mostram que, não há diferenças estatisticamente significativas entre as populações estudadas.

Todos os resultados obtidos das variáveis sexo e etnia são apresentados na Tabela 10 a seguir:

Tabela 10 - Testes de associação (sexo e etnia), medidas de associação e p-valores resultantes (Teste Exato de Fisher) na ocorrência de dislipidemia.

Variável		Casos* (n=23)	Controles** (n=227)	Medida de Associação OR [IC de 95%]	p
Sexo	Masculino	6	60	0,98 [0,37-2,6]	1
	Feminino	17	167		
	Total	23	227		
Etnia	Afrodescendente	16	179	0,61 [0,23-1,57]	0,3
	Branco	7	48		
	Total	23	227		

OR - razão de chances

IC de 95% - intervalo de confiança de 95%

*Indivíduos que desenvolveram dislipidemia

**Indivíduos que não desenvolveram dislipidemia

5.2.2 Frequências alélicas e genótípicas do gene *APOB*

As frequências observadas dos genótipos *APOB* estiveram em equilíbrio, de acordo com o Princípio de Hardy-Weinberg. Após as estratificações das amostras de acordo com a ocorrência de reações adversas, as frequências alélicas do SNP rs693 não se apresentaram associadas com a presença de dislipidemia. Também não foi observada uma associação genotípica estatisticamente significativa entre os genótipos dos grupos caso e controle com a ocorrência desta reação ($p = 0,55$). Estes dados podem ser observados na Tabela 11.

Tabela 11 - Frequências alélicas e genótípicas do gene *APOB* e testes de associação (teste exato de Fisher) com a ocorrência de dislipidemia em indivíduos em HAART.

SNP	Alelo Minoritário* e Genótipos	Frequências		OR [IC de 95%]	p
		Casos** n=23 (%)	Controles*** n=227 (%)		
rs693	A	15/46 (31,6)	164/454 (36,12)	0,85 [0,44-1,63]	0,75
	A/A	1/23 (4,34)	26/227 (11,45)		
	A/G	13/23 (56,52)	112/227 (49,34)		0,55
	G/G	9/23 (39,13)	89/227 (39,2)		

OR - razão de chances

IC de 95% - intervalo de confiança de 95%

*Apenas o alelo minoritário foi incluído para simplificar a apresentação dos resultados

**Indivíduos que apresentaram dislipidemia.

***Indivíduos que não apresentaram dislipidemia.

5.2.3 Frequências alélicas e genótípicas do gene *APOA5*

Após a estratificação das amostras de acordo com a ocorrência de reações adversas à HAART para o gene *APOA5*, não houve diferenças significativas das frequências do alelo C do polimorfismo S19T (rs3135506) entre os grupos de estudo (8,7% nos casos, contra 9,91% nos controles, OR= 0,86; IC de 95%=0,3-2,52; p=1), assim como nos genótipos p= 0,81.

Todas as frequências estiveram em equilíbrio, de acordo com o princípio de Hardy-Weinberg e estão sumarizadas na Tabela 12 a seguir.

Tabela 12 - Frequências alélicas e genótípicas do gene *APOA5* e testes de associação (teste exato de Fisher) com a ocorrência de dislipidemia em indivíduos em HAART.

SNP	Alelo Minoritário* e Genótipos	Frequências		OR [IC de 95%]	p
		Casos** n=23 (%)	Controles*** n=227 (%)		
rs3135506	C	4/46 (8,7)	45/454 (9,91)	0,86 [0,3-2,52]	1
	C/C	0/23 (0)	4/227 (1,76)		
	C/G	4/23 (17,4)	37/227 (16,3)		0,81
	G/G	19/23 (82,6)	186/227 (81,93)		

OR - razão de chances

IC de 95% - intervalo de confiança de 95%

*Apenas o alelo minoritário foi incluído para simplificar a apresentação dos resultados

*Indivíduos que desenvolveram dislipidemia

**Indivíduos que não desenvolveram dislipidemia

5.3 Resultados para rash cutâneo

5.3.1 Análise das variáveis clínicas

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para as variáveis clínicas idade e massa corporal no início do tratamento ao comparar o grupo caso com o controle entre os indivíduos que desenvolveram erupção cutânea.

Os testes de associação, bem como medidas de associação e p-values resultantes (Teste de T de Welch) são mostrados na Tabela 13 abaixo.

Tabela 13 - Testes de associação (variáveis clínicas idade e massa corporal no início do tratamento), estratificações por esquema terapêutico recebido, medidas de associação e p-valores resultantes (Teste Exato de Fisher) na ocorrência de erupção cutânea.

Variável	Média ± DP		Teste t	p
	Casos* (n=38)	Controles** (n=212)		
Idade no Início do Tratamento (anos)	31,48±8,66	31,43±8,52	0,03	0,97
Massa Corporal no Início do Tratamento (Kg)	62,5±13,36	62,3±13,27	0,08	0,93

*Indivíduos que desenvolveram erupção cutânea

**Indivíduos que não desenvolveram erupção cutânea

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para as variáveis sexo e etnia, como está demonstrado na Tabela 14 a seguir.

Tabela 14 - Testes de associação (sexo e etnia), medidas de associação e p-valores resultantes (Teste Exato de Fisher) na ocorrência de erupção cutânea.

Variável		Casos* (n=38)	Controles** (n=121)	Medida de Associação OR [IC de 95%]	p
Sexo	Masculino	9	57	0,84 [0,37-1,9]	0,84
	Feminino	29	155		
	Total	38	212		
Etnia	Afrodescendente	30	165	1,06 [0,45-2,48]	1
	Branco	8	47		
	Total	38	212		

OR - razão de chances

IC de 95% - intervalo de confiança de 95%

*Indivíduos que desenvolveram erupção cutânea

**Indivíduos que não desenvolveram erupção cutânea

5.3.2 Frequências alélicas e genóticas do gene *CCHCR1*

Todas as frequências do *CCHCR1* estiveram em equilíbrio, de acordo com o Princípio de Hardy-Weinberg. Após estratificação das amostras de acordo com a ocorrência de rash cutâneo, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas frequências alélicas do SNP rs746647 entre os grupos de estudo (21,05% nos casos, contra 29,24% nos controles; OR= 0,64; IC de 95%= 0,35-1,16; p= 0,17), assim como nos genótipos p= 0,31.

Também não foram observadas diferenças significativas entre as frequências do polimorfismo rs1265112 entre os grupos de estudo. O alelo C se apresentou com

21,05% nos casos contra 26,41% nos controles, a OR foi de 0,74 (IC de 95%=0,41-1,34) e com um $p=0,39$. Para este SNP, as frequências genótípicas também não tiveram frequências genótípicas estatisticamente significantes ($p=0,29$).

O alelo C do polimorfismo rs1576 também não se apresentou associado com o desenvolvimento de reações adversas aos medicamentos anti-HIV, tendo frequência de 22,36% nos caso, contra 28,06% nos controles, diferença estatisticamente não significante ($p=0,33$). As frequências genótípicas não apresentaram associação estatisticamente significativa ($p=0,55$) como pode ser visto na Tabela 15.

Tabela 15 - Frequências alélicas e genótípicas do gene *CCHCR1* e testes de associação (teste exato de Fisher) com a ocorrência de erupção cutânea em indivíduos em HAART.

SNP	Alelo Minoritário* e Genótipos	Frequências		OR [IC de 95%]	<i>p</i>
		Casos** n=38 (%)	Controles*** n=212 (%)		
rs746647	G	16/76 (21,05)	124/424 (29,24)	0,64 [0,35-1,16]	0,17
	G/G	1/38 (2,63)	18/212 (8,5)		
	A/G	14/38 (36,84)	88/212 (41,5)		0,31
	A/A	23/38 (60,52)	106/212 (50)		
rs1265112	C	16/76 (21,05)	112/424 (26,41)	0,74 [0,41-1,34]	0,39
	C/T + C/C	16/38 (42,1)	112/212 (52,83)		0,29
	T/T	22/38 (57,9)	100/212 (47,17)		
rs1576	C	17/76 (22,36)	119/424 (28,06)	0,73 [0,41-1,31]	0,33
	C/C	2/38 (5,26)	15/212 (7)		
	C/G	13/38 (34,21)	89/212 (42)		0,55
	G/G	23/38 (60,52)	108/212 (51)		

OR - razão de chances

IC de 95% - intervalo de confiança de 95%

*Apenas o alelo minoritário foi incluído para simplificar a apresentação dos resultados

**Indivíduos que desenvolveram erupção cutânea

***Indivíduos que não desenvolveram erupção cutânea

5.4 Resultados para neurotoxicidade

5.4.1 Análise das variáveis clínicas

De acordo com os resultados do Teste t de Welch realizado, a média da idade dos indivíduos participantes do estudo no início do tratamento apresentou um $p=0,61$ e a média de massa corporal um $p=0,48$. Estes valores são estatisticamente não significantes, demonstrando que não há associação entre estas variáveis clínicas analisadas e o desenvolvimento de intolerância ao Efavirenz, durante a HAART nos grupos estudados. A Tabela 16 demonstra estes resultados.

Tabela 16 - Testes de associação (variáveis clínicas idade e massa corporal no início do tratamento), medidas de associação e p-valores resultantes (Teste T de Welch) com a ocorrência de neurotoxicidade em indivíduos em HAART.

Variável	Média $\pm$ DP		Teste t	p
	Casos* (n=59)	Controles** (n=191)		
Idade no Início do Tratamento (anos)	31,96 $\pm$ 9,33	31,27 $\pm$ 8,29	0,5	0,61
Massa Corporal no Início do Tratamento (Kg)	61,18 $\pm$ 14,29	62,64 $\pm$ 13	0,7	0,48

*Indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade

**Indivíduos que não desenvolveram neurotoxicidade

As variáveis clínicas sexo e etnia também não estão em associação com a ocorrência de neurotoxicidade, nos grupos de estudo do presente trabalho, os p-values obtidos não demonstram significância estatística. Estes dados podem ser Tabela 17.

Tabela 17 - Testes de associação (variáveis sexo e etnia) e medidas de associação e p-values resultantes (Teste Exato de Fisher) na ocorrência de neurotoxicidade .

Variável		Casos* (n=59)	Controles** (n=191)	Medida de Associação OR [IC de 95%]	p
Sexo	Masculino	12	54	0,64 [0,32-1,31]	0,24
	Feminino	47	137		
	Total	59	191		
Etnia	Afrodescendente	49	146	1,51 [0,70-3,22]	0,37
	Branco	10	45		
	Total	59	191		

IC de 95% - intervalo de confiança de 95%

*Indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade

**Indivíduos que não desenvolveram neurotoxicidade

5.4.2 Frequências alélicas e genótípicas do gene *NR1I2* (*PXR*)

Todas as frequências populacionais para o gene *NR1I2* estiveram em equilíbrio, de acordo com o Princípio de Hardy-Weinberg. Não houve diferenças significativas do alelo C do polimorfismo rs1523130 entre os grupos de estudo: 50,84% entre os casos contra 43,19% entre os controles; OR=1,36; IC de 95% = 0,9-2,05 e p= 0,17. Os genótipos também não apresentaram diferenças de frequência estatisticamente significativas (p=0,29), como apresentado na Tabela 18.

Tabela 18 - Frequências alélicas e genótípicas do gene *NR1I2* e testes de associação (teste exato de Fisher e qui-quadrado) com a ocorrência de neurotoxicidade em indivíduos em HAART.

SNP	Alelo Minoritário* e Genótipos	Frequências		OR [IC de 95%]	p
		Casos** n=59 (%)	Controles** n=191 (%)		
rs1523130	C	60/118 (50,84)	165/382 (43,19)	1,36 [0,9-2,05]	0,17
	C/C	13/59 (22,03)	31/191 (16,23)		0,29
	C/T	34/59 (57,62)	103/191 (53,92)		
	T/T	12/59 (20,33)	57/191 (29,84)		

OR - razão de chances

IC de 95% - intervalo de confiança de 95%

*Apenas o alelo minoritário foi incluído para simplificar a apresentação dos resultados

**Indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade

***Indivíduos que não desenvolveram neurotoxicidade

5.4.3 Frequências alélicas e genotípicas do gene *NR1I3* (*CAR*)

Todas as frequências populacionais para o gene *NR1I3* estiveram em equilíbrio, de acordo com o Princípio de Hardy-Weinberg.

Após análise estratificada de acordo com as reações adversas, o alelo A do polimorfismo sinônimo rs2307424 se apresentou associado com uma menor susceptibilidade na ocorrência de neurotoxicidade, com frequência de 36,76% nos casos e 55,55% nos controles, visto que sua OR é menor que 1 (OR= 0,93; IC de 95% [0,54-1,6]; p=0,01). Já as frequências genotípicas se apresentaram marginalmente associadas, com um p=0,05, como pode ser visto na Tabela 19.

Tabela 19 - Frequências alélicas e genotípicas do gene *NR1I3* e testes de associação (teste exato de Fisher) com a ocorrência de neurotoxicidade em indivíduos em HAART.

SNP	Alelo Minoritário* e Genótipos	Frequências		OR [IC de 95%]	p
		Casos** n=34 (%)	Controles*** n=216 (%)		
rs2307424	A	25/68 (36,76)	120/216 (55,55)	0,93 [0,54-1,6]	0,01
	A/A	3/34 (8,82)	23/216 (10,64)		
	A/G	19/34 (55,88)	74/216 (34,25)		0,05
	G/G	12/34 (35,29)	119/216 (55,09)		

OR - razão de chances

IC de 95% - intervalo de confiança de 95%

*Apenas o alelo minoritário foi incluído para simplificar a apresentação dos resultados

*Indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade

**Indivíduos que não desenvolveram neurotoxicidade

Ao realizar a análise através do Teste de Fisher para o modelo de dominância, foi visto que o genótipo G/G oferece risco, favorecendo a ocorrência de neurotoxicidade (OR= 2,24; IC de 95% [1,05-4,77]; p= 0,04). A Tabela 20 demonstra estes dados.

Tabela 20. Modelo de dominância para as frequências alélicas e genotípicas do gene *NR1I3* e testes de associação (teste exato de Fisher) com a ocorrência de neurotoxicidade em indivíduos em HAART.

SNP	Alelo Minoritário* e Genótipos	Frequências		OR [IC de 95%]	<i>p</i>
		Casos** n=34 (%)	Controles*** n=216 (%)		
rs2307424	A	25/68 (36,76)	120/216 (55,55)	0,93 [0,54-1,6]	0,01
	A/G+A/A	22/34 (64,7)	97/216 (44,9)	2,24 [1,05-4,77]	0,04
	G/G	12/34 (35,29)	119/216 (55,09)		

OR - razão de chances

IC de 95% - intervalo de confiança de 95%

*Apenas o alelo minoritário foi incluído para simplificar a apresentação dos resultados

*Indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade

**Indivíduos que não desenvolveram neurotoxicidade

6 DISCUSSÃO

O presente estudo realizou a análise de oito polimorfismos em seis genes candidatos (*APOB*, *APOA5*, *CCHCR1*, *RETN*, *NR1I2* e *NR1I3*), selecionados de acordo com critérios funcionais, quando estudados em conjunto com fatores clínicos e epidemiológicos em uma análise de associação. Foi avaliado se os SNPs selecionados estariam envolvidos com o desenvolvimento de reações adversas em indivíduos portadores do HIV em tratamento.

Foi analisada também a influência das variáveis clínicas idade, massa corporal do paciente no início do tratamento, sexo e etnia com a ocorrência de resistência à insulina, dislipidemia, erupção cutânea e neurotoxicidade.

Nossos resultados não apontam associações estatisticamente significativas entre idade e a ocorrência de reações adversas à HAART na população estudada. Nossos dados apoiam os resultados de um estudo anterior que comparou a prevalência de reações adversas metabólicas e neurológicas em mulheres. Este estudo constatou que aquelas com idade acima de 50 anos não eram mais propensas a desenvolver os efeitos estudados do que as mulheres com idade inferior a 40 anos (SILVERBERG *et al.*, 2009).

Entretanto, em um estudo de 2003, Zingmond *et al.* (2003) relataram a idade dos indivíduos como sendo um fator preponderante na ocorrência de alguns reações adversas à HAART, incluindo mialgias, parestesias, perda de peso e suores noturnos (ZINGMOND *et al.*, 2003).

É importante observar que pessoas com idade avançada podem estar predispostas a uma maior carga de comorbidades e menor tolerabilidade à terapia, o que pode contribuir como fator de confusão na determinação dos sintomas. Deste modo, o presente estudo admitiu, como critério de exclusão amostral, indivíduos com idade superior a 50 anos.

Em termos de farmacocinética, o maior teor de gordura corporal pode expor um indivíduo a uma maior susceptibilidade para armazenar compostos lipofílicos e diferenças no volume de distribuição de fármacos, o que pode ser clinicamente relevante. Desta forma, pessoas com maior volume de gordura corporal podem ter aumento no volume de distribuição de fármacos antirretrovirais lipofílicos,

aumentando o tempo de meia vida do medicamento e elevando a duração de seu efeito e, conseqüentemente, levando a uma maior susceptibilidade às reações adversas (ANDERSON, 2005).

Nossos resultados não apontam influência da massa corporal em indivíduos na ocorrência das reações adversas estudadas induzidas pela HAART.

Alencastro *et al* (2011) em estudo semelhante verificaram que a massa corporal apresentou influência na resistência à insulina na HAART apenas entre as mulheres, mas não entre os homens (ALENCASTRO *et al.*, 2011). Esses resultados sugerem que as associações encontradas poderiam ter sido devido ao sexo e não à massa corporal.

Nossos resultados não apontam uma relação entre sexo e a ocorrência das reações adversas na população estudada. Nossos dados apoiam os resultados do estudo realizado por Rather *et al.* (2012), em que as diferenças encontradas na ocorrência de RAs entre homens e mulheres poderiam ser devidos ao número desproporcional entre os gêneros na amostra estudada (RATHER *et al.*, 2013). De forma similar, nossos grupos de estudo são compostos por uma quantidade maior de mulheres do que de homens, o que pode ter gerado distorções nos resultados encontrados.

Com relação aos fatores raciais nossos resultados não identificaram associações estatisticamente significativas que indiquem que a etnia dos indivíduos possa influenciar no desenvolvimento de reações adversas induzidas pela HAART. Nossos resultados apoiam resultados de estudos anteriores, que constataram que diferenças atribuídas às raças na realidade podem ser devido às disparidades econômicas e sociais, resultando em uma diminuição do acesso aos cuidados de saúde e maior incidência do HIV (SILVERBERG *et al.*, 2006).

O gene *RETN* codifica para a produção de um hormônio chamado resistina, cujos mecanismos estão relacionados com o desenvolvimento de resistência à insulina. Existem fortes indícios de que SNPs neste gene estejam relacionados com a redução de sensibilização à insulina em indivíduos portadores de HIV em HAART, já que o efeito da presença do hormônio resistina pode potencializar os distúrbios metabólicos causados pelos antirretrovirais (ADDY *et al.*, 2003; BARB *et al.*, 2005; KAMIN *et al.*, 2005).

O SNP rs1862513 no gene *RETN* leva ao aumento na produção do hormônio Resistina, que culminaria na redução da sensibilidade do receptor de insulina, acarretando no bloqueio da entrada de glicose na célula caracterizando o quadro clínico de RI. Em paralelo, os IPs poderiam interagir com proteínas envolvidas nos sistemas de expressão gênica dos adipócitos, diminuindo a regulação de proteínas regulatórias e consequente desregulação dos efeitos das adipocitocinas (como a resistina).

Contudo, a análise do SNP rs1862513 realizada pelo presente estudo não apontou sua relação com o desenvolvimento de resistência à insulina em indivíduos portadores de HIV em terapia antirretroviral. Nossos resultados dão suporte aos achados de Ranade *et al* (2008), que também não encontraram associação entre estes parâmetros (RANADE *et al.*, 2008).

Localizado na região do promotor, o SNP rs1862513 foi investigado por vários grupos de pesquisa (HIVERT *et al.*, 2009; MAKINO *et al.*, 2009; OSAWA *et al.*, 2010). Em um estudo de meta-análise, verificou-se que a presença do alelo minoritário G estava associado com a ocorrência de RI (HIVERT *et al.*, 2009).

Muitos estudos sobre o gene *RETN* foram realizados, mas a discrepância dos resultados obtidos reflete a necessidade de explorar mais o efeito de polimorfismos neste gene, visto que a resistência à insulina é um fenômeno complexo e multifatorial e uma reação persistente nos indivíduos que fazem uso da HAART.

O gene *APOB* codifica para proteínas que estão envolvidas com os mecanismos de transporte e eliminação de lipídios (ZAMAN *et al.*, 1997). Sendo assim, polimorfismos neste gene podem estar relacionados com o desenvolvimento de dislipidemias em indivíduos portadores de HIV em HAART devido ao acúmulo de colesterol e TGs no organismo. O SNP rs693, localizado no gene *APOB*, já foi associado com o aumento dos níveis de LDL-C e os níveis de TG em diferentes modelos de hereditariedade (DUMITRESCU *et al.*, 2011).

O SNP rs693 no gene *APOB* poderia levar ao aumento nos níveis da proteína APOB levando a maior disponibilidade de ApoB para compor VLDL e LDL, levando a um quadro de hipercolesterolemia. Paralelamente, os IPs reduzem a degradação proteossomal de ApoB, gerando um aumento na produção de partículas de VLDL e LDL, agravando o quadro de hipercolesterolemia.

Nossos resultados não identificaram associação do SNP rs693 no desenvolvimento de dislipidemias na população estudadas.

Rotger *et al.* (2009), confirmaram o papel de nove SNPs nos níveis de colesterol não-HDL, entre eles o SNP rs693, que causa o aumento dos níveis de LDL (ROTGER *et al.*, 2009).

Saxena *et al* (2007) identificaram que a presença do polimorfismo rs693 está associada com o aumento dos níveis da proteína ApoB e de colesterol LDL para os indivíduos que possuem o alelo minoritário A (SAXENA *et al.*, 2007). Contudo, no nosso trabalho, a presença do alelo minoritário A, não está associado com dislipidemias.

Outro gene fortemente relacionado com a ocorrência de dislipidemias é o *APOA5*, que codifica para a ApoAV, envolvida no processo de transporte e eliminação de lipídios plasmáticos (PENNACCHIO *et al.*, 2001; RIBALTA *et al.*, 2003; LAI *et al.*, 2004).

A proteína ApoAV, é uma apolipoproteína componente da lipoproteína de alta densidade (HDL). Esta proteína é determinante dos níveis de TG plasmáticos, tanto por ser um potente estimulador da hidrólise de TG, quanto por ser um inibidor da taxa de produção de VLDL-TG hepático (sem afetar a taxa de produção de VLDL-apoB) (SCHAAP *et al.*, 2004). Desta forma, ApoAV reduz os níveis de TG plasmáticos, aumentando os níveis de TG hepáticos (PENNACCHIO *et al.*, 2002; LEE *et al.*, 2004).

O SNP rs3135506 no gene *APOA5* pode causar uma alteração na estrutura da proteína ApoAV dificultando a composição do HDL, reduzindo seus níveis hepáticos. Consequentemente, ocorre a redução da taxa de transporte e eliminação dos TGs do organismo, caracterizando um quadro clínico de hipertrigliceridemia. Paralelamente, os IPs reduzem a degradação proteossomal de ApoB, gerando um aumento na produção de partículas de VLDL e LDL, favorecendo a evolução de um quadro de hipercolesterolemia.

Contudo, o presente estudo não identificou nenhuma associação estatisticamente significativa entre o SNP rs3135506 neste gene e a ocorrência de dislipidemias na população estudada.

Estudos anteriores relataram que a presença do alelo minoritário G confere, em seus portadores, um risco maior de ter níveis elevados de TG (PENNACCHIO *et al.*; WARD *et al.*, 2003).

Wright *et al.* (2006) compararam indivíduos com níveis normais de TG e indivíduos com hipertrigliceridemia e observaram que uma maior frequência do alelo minoritário G entre os indivíduos com os níveis de TG mais elevados, reforçando os resultados dos estudos anteriormente citados (WRIGHT *et al.*, 2006)

Interessantemente, a presente pesquisa encontrou uma distribuição diferenciada nas frequências do alelo de risco, constatando uma menor frequência do alelo C. Esse fato pode ter ocorrido devido a diferenças genéticas na população estudada com relação às populações dos demais estudos. Este fato evidencia que futuros estudos na população brasileira devem ser realizados para dar mais suporte e confirmar os nossos resultados.

Com as elucidações que podem ser geradas por estudos desse tipo, poderá ser possível que pessoas com perfis genéticos específicos sejam direcionadas a tomar esquemas de HAART específicos e apropriados, evitando, por exemplo, a inclusão de IPs, conhecidos por causar dislipidemia. Além disso, estes indivíduos com determinados perfis genéticos, podem ser orientados a ter hábitos de vida e alimentares mais saudáveis, favoráveis à redução de riscos de desenvolver hipercolesterolemia ou resistência à insulina, por exemplo, como a prática de exercícios físicos e alimentações menos gordurosas. Modificações como estas, podem minimizar os efeitos das reações adversas causadas pela HAART.

O gene *CCHCR1*, um gene altamente polimórfico que codifica para uma proteína cuja localização nuclear possibilita sua interação com o DNA, sugerindo um papel regulatório da proteína CCHCR1 na proliferação e diferenciação dos queratinócitos (O'BRIEN *et al.*, 2001; ASUMALAHTI *et al.*, 2002; SUOMELA *et al.*, 2003). A CCHCR1 é super-expressa em queratinócitos em lesões de pele, como erupções cutâneas, podendo estar envolvido na susceptibilidade à erupção cutânea desencadeada pela HAART (UETRECHT, 2009; CHANTARANGSU *et al.*, 2011).

O presente estudo analisou os SNPs rs746647 e rs1265112; localizados em regiões intrônicas, que podem levar à alteração da função da proteína CCHCR1

através de um erro no processo de *splicing* e o SNP rs1576; não-sinônimo, que leva à alteração na estrutura da proteína, podendo levar à alterações na sua função.

Com a presença da nevirapina nos queratinócitos poderia ser desencadeada a produção de citocinas pró-inflamatórias, o que levaria a ativação do sistema imunológico que, como mecanismo de defesa do organismo, levaria os queratinócitos à apoptose exacerbada, caracterizando o quadro clínico de rash cutâneo. A presença dos SNPs rs746647, rs1265112 e rs1576 no gene *CCHCR1* pode levar ao aumento nos níveis da proteína CCHCR1, que atua aumentando a proliferação e diferenciação celular, agravando o quadro de inflamação (rash cutâneo).

A presente pesquisa não encontrou associação entre os polimorfismos e o desenvolvimento de erupção cutânea na população estudada.

Em um estudo pioneiro do tipo GWAS, Chantarangsu *et al* (2011) identificaram associação destes três SNPs com erupção cutânea induzida por nevirapina (CHANTARANGSU *et al.*, 2011).

É possível que diferenças genéticas populacionais possam explicar as discrepâncias entre os resultados do presente estudo e os de Chantarangsu *et al* (2011), sugerindo a necessidade de novos estudos com o gene *CCHCR1* na população brasileira, incluindo outras variáveis ou genes que possam influenciar na função da CCHCR1.

As proteínas CAR e PXR codificadas pelos genes *NR1I2* e *NR1I3* respectivamente, são reguladoras da transcrição de uma grande variedade de genes, cujos produtos metabolizam uma vasta gama de fármacos (CHEN *et al.*, 2012; PIEDADE *et al.*, 2012). O citocromo P4502B6, codificado pelo gene *CYP2B6* desempenha um papel importante na metabolização do efavirenz. CAR e PXR estão associadas com a atividade desta proteína (WYEN *et al.*, 2011).

O SNP rs1523130, localizado na região promotora (5' UTR) no gene *NR1I2*, pode levar à modificações na quantidade da proteína traduzida, o que pode dificultar a interação de PXR com as enzimas metabolizadoras do EFZ, levando ao acúmulo deste fármaco no LCR, causando neurotoxicidade.

O SNP analisado pelo presente estudo no gene *NR1I2* não se apresentou associado com a ocorrência de neurotoxicidade ao efavirenz.

O SNP sinônimo rs2307424 no gene *NR1I3* foi igualmente analisado. Neste polimorfismo, a presença do alelo minoritário A, com $p=0,01$ e intervalo de confiança de 95% da $OR= 0,93$ (IC de 95%=0,54-1,6), sugere menor susceptibilidade para desenvolver neurotoxicidade.

Wyen C *et al* (2011), constataram que a presença do alelo A foi associada com a redução dos níveis sanguíneos de EFZ, levando a mudanças de esquema terapêutico devido a falhas virológicas e não por ocorrência de reações adversas. De fato, de acordo com nossos resultados, a presença do alelo A, poderia acarretar uma redução dos níveis de EFZ no organismo, o que não é mencionado do trabalho de Wyen C *et al* (2011). Como consequência, os indivíduos portadores deste alelo teriam níveis plasmáticos de EFZ mais baixos, evitando sua passagem pela barreira hemato-encefálica e sua consequente neurotoxicidade. Novos estudos devem ser realizados quantificando as concentrações plasmáticas de EFZ na população brasileira para confirmar estes resultados.

O modelo de dominância para a distribuição genotípica foi aplicado para confirmar qual dos genótipos do gene *NR1I3* estão associados ao desenvolvimento de neurotoxicidade. Nossos resultados mostram $p=0,04$ para as frequências genotípicas e intervalo de confiança de 95% da $OR= 2,24$ (IC de 95%=1,05-4,77). Estes dados sugerem que o genótipo G/G oferece maior susceptibilidade na ocorrência de neurotoxicidade. Portanto, os resultados encontrados no presente estudo suportam os achados de Wyen C *et al* (2011), em que evidenciou-se que a presença do genótipo G/G foi associada à interrupção do tratamento com EFZ devido a ocorrência de reações neurotóxicas.

O presente estudo realizou a análise de seis polimorfismos cujos efeitos atuam como fatores somatórios aos efeitos dos antirretrovirais na ocorrência de reações adversas, agravando os efeitos tóxicos inerentes destes fármacos. A presente pesquisa realizou ainda a análise de dois SNPs cujos efeitos podem causar redução dos níveis de proteínas envolvidas na metabolização do efavirenz, levando à neurotoxicidade por acúmulo deste fármaco no LCR.

Estudos deste tipo podem colaborar para a aplicabilidade clínica, pois ajudam na montagem de modelos preditivos de reações adversas, possibilitando a montagem de um esquema de medicamentos específicos em doses adequadas para

cada pessoa. A personalização da HAART poderia evitar que, por exemplo, uma pessoa com o genótipo G/G para o SNP rs2307424 no gene *NR1I3*, tomasse efavirenz, de modo a minimizar os riscos de desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos. Seria possível ainda analisar a presença do alelo A deste polimorfismo nas pessoas que fazem uso de HAART, pois ele pode estar associado com a menor susceptibilidade no desenvolvimento de neurotoxicidade, indicando que esta pessoa portadora deste alelo pode fazer uso deste medicamento.

A Figura 11 abaixo esquematiza o mecanismo através do qual a presença do alelo A (genótipos A/A e A/G) confere menor susceptibilidade na neurotoxicidade do efavirenz no SNP rs2307424 no gene *NR1I3*.

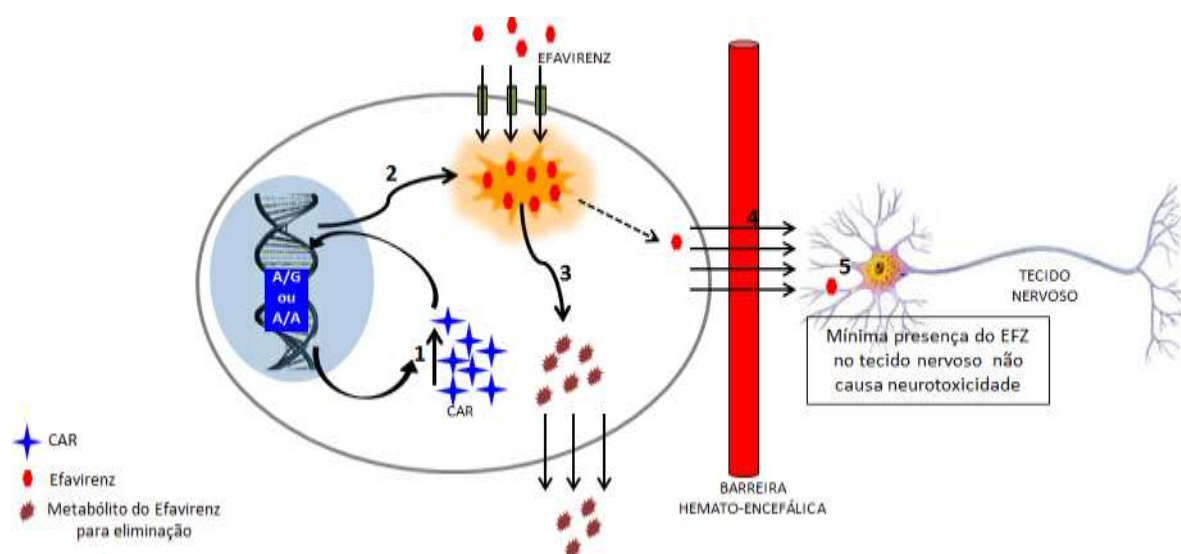


Figura 11. Esquema do mecanismo através do qual a presença do alelo A (genótipos A/A e A/G) confere menor susceptibilidade na neurotoxicidade do efavirenz no SNP rs2307424 no gene *NR1I3*: (1) a presença do alelo A (genótipo A/A ou A/G) do SNP rs2307424 no gene *NR1I3* pode causar o aumento na produção da proteína CAR, que é fator de transcrição que ajuda na expressão das proteínas que metabolizam o EFZ. Como consequência, (2) ocorre um aumento do metabolismo do EFZ, levando a (3) produção dos metabólitos deste fármaco para ser eliminado da célula. Como consequência do aumento da eliminação do EFZ do organismo, (4) uma mínima quantidade de EFZ atravessa a barreira hemato-encefálica, sendo insignificante, e (5) não causa neurotoxicidade.

O presente estudo apresentou algumas limitações que estão relacionadas com informações ausentes sobre o diagnóstico das reações adversas analisados: (1) o desenho do estudo foi retrospectivo, (2) as informações coletadas foram auto-relatadas pelos próprios participantes da pesquisa e (3) as mudanças de esquema terapêutico nem sempre foram baseadas em diagnósticos laboratoriais.

7 CONCLUSÕES

As variáveis idade, massa corporal, sexo e etnia não estiveram associadas com a ocorrência das reações adversas analisadas na população estudada.

Não foram detectadas evidências de que polimorfismos nos genes *RETN*, *APOB*, *APOA5*, *CCHCR1* e *NR1I2* estejam associados com o desenvolvimento de reações adversas à HAART.

O genótipo G/G do polimorfismo rs2307424 no gene *NR1I3* pode estar relacionado com o aumento da susceptibilidade no desenvolvimento de neurotoxicidade induzida pelo EFZ. A presença do alelo A deste SNP pode estar associado com redução da susceptibilidade na ocorrência desta reação.

8 PERSPECTIVAS

Novos estudos com o gene *NR1/3* devem ser realizados para melhor elucidar o papel de seus polimorfismos no desenvolvimento de reações neurotóxicas, como a quantificação dos níveis de EFZ no plasma dos indivíduos para confirmar a função do alelo A no SNP rs2307424 em outras populações.

As análises das populações estudadas no presente estudo devem ser ampliadas para outras populações geneticamente mais diversificadas para proporcionar maior poder estatístico aos resultados encontrados.

A utilização de um modelo de regressão logística poderá explicar e prever o desenvolvimento de reações adversas à HAART, possibilitando a construção de um modelo prático com base em fatores genéticos individuais que indiquem risco de desenvolver determinada reação adversa a um medicamento específico durante a HAART.

9 REFERÊNCIAS

- ABECASIS, G. R. *et al.* An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. **Nature**, v. 491, n. 7422, p. 56-65, 2012.
- ADDY, C. L. *et al.* Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 2, p. 627-36, 2003.
- ALENCASTRO, P. R. *et al.* Independent predictors of metabolic syndrome in HIV-infected patients. **AIDS Patient Care STDS**, v. 25, n. 11, p. 627-34, 2011.
- ALTSHULER, D. M. *et al.* Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. **Nature**, v. 467, n. 7311, p. 52-8, 2010.
- ANDERSON, G. D. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 14, n. 1, p. 19-29, 2005.
- ANIS, A. H. *et al.* Quality of life of patients with advanced HIV/AIDS: measuring the impact of both AIDS-defining events and non-AIDS serious adverse events. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 51, n. 5, p. 631-9, 2009.
- ARHEL, N. Revisiting HIV-1 uncoating. **Retrovirology**, v. 7, p. 96, 2010.
- ARNEDO, M. *et al.* Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy. **Pharmacogenet Genomics**, v. 17, n. 9, p. 755-64, 2007.
- ASUMALAHTI, K. *et al.* Coding haplotype analysis supports HCR as the putative susceptibility gene for psoriasis at the MHC PSORS1 locus. **Hum Mol Genet**, v. 11, n. 5, p. 589-97, 2002.
- AUERBACH, S. S. *et al.* Alternatively spliced isoforms of the human constitutive androstane receptor. **Nucleic Acids Res**, v. 31, n. 12, p. 3194-207, 2003.
- AZUMA, K. *et al.* Novel resistin promoter polymorphisms: association with serum resistin level in Japanese obese individuals. **Horm Metab Res**, v. 36, n. 8, p. 564-70, 2004.
- BARB, D. *et al.* Circulating resistin levels are not associated with fat redistribution, insulin resistance, or metabolic profile in patients with the highly active antiretroviral therapy-induced metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 9, p. 5324-8, 2005.

BARBARO, G.; BARBARINI, G. Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome and cardiovascular risk. **Chemotherapy**, v. 52, n. 4, p. 161-5, 2006.

BARRE-SINOUSSE, F. *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868-71, 1983.

BARTLETT, J. A. *et al.* Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. **AIDS**, v. 15, n. 11, p. 1369-77, 2001.

BASTARD, J. P. *et al.* Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. **Lancet**, v. 359, n. 9311, p. 1026-31, 2002.

BENN, M. *et al.* Polymorphism in APOB associated with increased low-density lipoprotein levels in both genders in the general population. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 10, p. 5797-803, 2005.

BHASKARAN, K. *et al.* Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. **JAMA**, v. 300, n. 1, p. 51-9, 2008.

BLANCH, J. *et al.* Preliminary data of a prospective study on neuropsychiatric side effects after initiation of efavirenz. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 27, n. 4, p. 336-43, 2001.

BONORA, E. *et al.* HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. **Diabetes Care**, v. 25, n. 7, p. 1135-41, 2002.

BRODSKY, J. L.; FISHER, E. A. The many intersecting pathways underlying apolipoprotein B secretion and degradation. **Trends Endocrinol Metab**, v. 19, n. 7, p. 254-9, 2008.

CADOGAN, M.; DALGLEISH, A. G. HIV immunopathogenesis and strategies for intervention. **Lancet Infect Dis**, v. 8, n. 11, p. 675-84, 2008.

CARPENTER, C. C. *et al.* Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. **JAMA**, v. 276, n. 2, p. 146-54, 1996.

CARR, A.; COOPER, D. A. Adverse effects of antiretroviral therapy. **Lancet**, v. 356, n. 9239, p. 1423-30, 2000.

CARR, A. *et al.* Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. **Lancet**, v. 351, n. 9119, p. 1881-3, 1998.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 30, n. 21, p. 250-2, 1981.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. Epidemiologic aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. **N Engl J Med**, v. 306, n. 4, p. 248-52, 1982a.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 31, n. 27, p. 365-7, 1982b.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. Prevention of acquired immune deficiency syndrome (AIDS): report of inter-agency recommendations. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 32, n. 8, p. 101-3, 1983.

CESPEDES, M. S.; ABERG, J. A. Neuropsychiatric complications of antiretroviral therapy. **Drug Saf**, v. 29, n. 10, p. 865-74, 2006.

CHANG, Y. T. *et al.* Genetic polymorphisms of the HCR gene and a genomic segment in close proximity to HLA-C are associated with patients with psoriasis in Taiwan. **Br J Dermatol**, v. 150, n. 6, p. 1104-11, 2004.

CHANTARANGSU, S. *et al.* Genome-wide association study identifies variations in 6p21.3 associated with nevirapine-induced rash. **Clin Infect Dis**, v. 53, n. 4, p. 341-8, 2011.

CHEN, Y. *et al.* Nuclear receptors in the multidrug resistance through the regulation of drug-metabolizing enzymes and drug transporters. **Biochem Pharmacol**, v. 83, n. 8, p. 1112-26, 2012.

CHENG, Y. C. *et al.* Human immunodeficiency virus reverse transcriptase. General properties and its interactions with nucleoside triphosphate analogs. **J Biol Chem**, v. 262, n. 5, p. 2187-9, 1987.

CHITNIS, A.; RAWLS, D.; MOORE, J. Origin of HIV type 1 in colonial French Equatorial Africa? **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 16, n. 1, p. 5-8, 2000.

CHO, Y. M. *et al.* Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. **Diabetologia**, v. 47, n. 3, p. 559-65, 2004.

CLANCY, S. **RNA Splicing: Introns, Exons and Spliceosome**. Nature Education, 2008.

CLIFFORD, D. B. *et al.* Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. **Ann Intern Med**, v. 143, n. 10, p. 714-21, 2005.

COFFIN, J. M. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis and therapy. **Science**, v. 267, n. 5197, p. 483-9, 1995.

COMERON, J. M.; AGUADE, M. An evaluation of measures of synonymous codon usage bias. **J Mol Evol**, v. 47, n. 3, p. 268-74, 1998.

CONNELLY, K. N. *et al.* Variation in the resistin gene is associated with obesity and insulin-related phenotypes in Finnish subjects. **Diabetologia**, v. 47, n. 10, p. 1782-8, 2004.

CORTES, C. P. *et al.* Correlates of efavirenz exposure in Chilean patients affected with human immunodeficiency virus reveals a novel association with a polymorphism in the constitutive androstane receptor. **Ther Drug Monit**, v. 35, n. 1, p. 78-83, 2013.

CRESSEY, T. R.; LALLEMANT, M. Pharmacogenetics of antiretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: an update. **Infect Genet Evol**, v. 7, n. 2, p. 333-42, 2007.

CREWS, K. R. *et al.* Development and implementation of a pharmacist-managed clinical pharmacogenetics service. **Am J Health Syst Pharm**, v. 68, n. 2, p. 143-50, 2011.

CROVELLA, S. *et al.* Frequency of HLA B*5701 allele carriers in abacavir treated-HIV infected patients and controls from northeastern Brazil. **Clinics (São Paulo)**, v. 66, n. 8, p. 1485-8, 2011.

D'ARMINIO MONFORTE, A. *et al.* Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. **AIDS**, v. 14, n. 5, p. 499-507, 2000.

DE BREYNE, S. *et al.* Translation initiation is driven by different mechanisms on the HIV-1 and HIV-2 genomic RNAs. **Virus Res**, 2012.

DE CLERCQ, E. Antiretroviral drugs. **Curr Opin Pharmacol**, v. 10, n. 5, p. 507-15, 2010.

DE COCK, K. M.; JAFFE, H. W.; CURRAN, J. W. Reflections on 30 years of AIDS. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 6, p. 1044-8, 2011.

DE WIT, S. *et al.* Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. **Diabetes Care**, v. 31, n. 6, p. 1224-9, 2008.

DEBOUCK, C. *et al.* Human immunodeficiency virus protease expressed in Escherichia coli exhibits autoprocessing and specific maturation of the gag precursor. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 84, n. 24, p. 8903-6, 1987.

DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care**, v. 14, n. 3, p. 173-94, 1992.

DIMMOCK, N. E., AJ; LEPPARD, KN. **Introduction to Modern Virology**. 3.ed. Malden, MA, EUA.: Blackwell Publishing, 1987.

DOMINGO, P.; LOZANO, F. [Management of antiretroviral drug toxicity]. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 29, n. 7, p. 535-44, 2011.

DUBE, M. P. *et al.* Prospective evaluation of the effect of initiating indinavir-based therapy on insulin sensitivity and B-cell function in HIV-infected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 27, n. 2, p. 130-4, 2001.

DUMITRESCU, L. *et al.* Genetic determinants of lipid traits in diverse populations from the population architecture using genomics and epidemiology (PAGE) study. **PLoS Genet**, v. 7, n. 6, p. e1002138, 2011.

DURO, M. *et al.* Lipid profile changes by high activity anti-retroviral therapy. **Clin Biochem**, v. 46, n. 9, p. 740-4, 2013.

ECKEL, R. H. *et al.* The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 375, n. 9710, p. 181-3, 2010.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1415-28, 2005.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, v. 356, n. 9237, p. 1255-9, 2000.

EMBRETSON, J. *et al.* Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. **Nature**, v. 362, n. 6418, p. 359-62, 1993.

FAGOT, J. P. *et al.* Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. **AIDS**, v. 15, n. 14, p. 1843-8, 2001.

FANALES-BELASIO, E. *et al.* HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Ann Ist Super Sanita**, v. 46, n. 1, p. 5-14, 2010.

FAUCI, A. S. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. **Science**, v. 239, n. 4840, p. 617-22, 1988.

FAUCI, A. S. Immunopathogenesis of HIV infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 6, n. 6, p. 655-62, 1993.

FELLAY, J. *et al.* Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. **Lancet**, v. 358, n. 9290, p. 1322-7, 2001.

FELLAY, J. *et al.* Variations of CYP3A activity induced by antiretroviral treatment in HIV-1 infected patients. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 60, n. 12, p. 865-73, 2005.

FISCHL, M. A. *et al.* The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. **N Engl J Med**, v. 317, n. 4, p. 185-91, 1987.

FISHER, W. R.; ZECH, L. A.; STACPOOLE, P. W. ApoB metabolism in familial hypercholesterolemia. Inconsistencies with the LDL receptor paradigm. **Arterioscler Thromb**, v. 14, n. 4, p. 501-10, 1994.

FLEISCHMAN, A. *et al.* Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 292, n. 6, p. E1666-73, 2007.

FORD, E. S.; LI, C.; ZHAO, G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. **J Diabetes**, v. 2, n. 3, p. 180-93, 2010.

FORD, E. S.; PURONEN, C. E.; SERETI, I. Immunopathogenesis of asymptomatic chronic HIV Infection: the calm before the storm. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 4, n. 3, p. 206-14, 2009.

FOX, J. M.; ERILL, I. Relative codon adaptation: a generic codon bias index for prediction of gene expression. **DNA Res**, v. 17, n. 3, p. 185-96, 2010.

FURMAN, P. A. *et al.* Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 83, n. 21, p. 8333-7, 1986.

GALESCU, O.; BHANGOO, A.; TEN, S. Insulin resistance, lipodystrophy and cardiometabolic syndrome in HIV/AIDS. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 14, n. 2, p. 133-40, 2013.

GALLO, R. C. *et al.* Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 865-7, 1983.

GAO, F. *et al.* Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. **Nature**, v. 397, n. 6718, p. 436-41, 1999.

GARAY, J. P.; GRAY, J. W. Omics and therapy - a basis for precision medicine. **Mol Oncol**, v. 6, n. 2, p. 128-39, 2012.

GARROD, A. **he Incidence of Alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality.** 2.ed. Lancet, 1902. 1616-1620

GERVASINI, G.; BENITEZ, J.; CARRILLO, J. A. Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 66, n. 8, p. 755-74, 2010.

GINSBURG, G. S.; WILLARD, H. F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. **Transl Res**, v. 154, n. 6, p. 277-87, 2009.

GOLDENBERG, D. B. **Psychiatric Safety of efavirenz**. Conference on AIDS. Durban, Africa do Sul. 2000.

GREENE, W. REGULATION OF HIV-I GENE EXPRESSION. **Annual Reviews Immunology**, v. 8, p. 453-75, 1990.

GREENE, W. C. AIDS and the immune system. **Sci Am**, v. 269, n. 3, p. 98-105, 1993.

GRINSPOON, S.; CARR, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. **N Engl J Med**, v. 352, n. 1, p. 48-62, 2005.

GRINSPOON, S. K. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus. **Am J Med**, v. 118 Suppl 2, p. 23S-28S, 2005.

GROSSMAN, Z. *et al.* Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. **Nat Med**, v. 12, n. 3, p. 289-95, 2006.

GRUNDY, S. M. *et al.* Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, v. 109, n. 3, p. 433-8, 2004.

GULICK, R. M. *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. **N Engl J Med**, v. 337, n. 11, p. 734-9, 1997.

GUTIERREZ-VALENCIA, A. *et al.* Stepped-dose versus full-dose efavirenz for HIV infection and neuropsychiatric adverse events: a randomized trial. **Ann Intern Med**, v. 151, n. 3, p. 149-56, 2009.

HAAS, D. W. *et al.* Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. **AIDS**, v. 18, n. 18, p. 2391-400, 2004.

HADIGAN, C. *et al.* Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. **Clin Infect Dis**, v. 36, n. 7, p. 909-16, 2003.

HAHN, B. H. AIDS as a Zoonosis: Scientific and Public Health Implications. **Science**, v. 287, n. 5453, p. 607-614, 2000.

HAMMER, S. M. *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. **N Engl J Med**, v. 337, n. 11, p. 725-33, 1997.

HARIPARSAD, N. *et al.* Induction of CYP3A4 by efavirenz in primary human hepatocytes: comparison with rifampin and phenobarbital. **J Clin Pharmacol**, v. 44, n. 11, p. 1273-81, 2004.

HARRISON, K. M.; SONG, R.; ZHANG, X. Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 53, n. 1, p. 124-30, 2010.

HASSE, B. *et al.* Efavirenz intoxication due to slow hepatic metabolism. **Clin Infect Dis**, v. 40, n. 3, p. e22-3, 2005.

HAWKINS, T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. **Antiviral Res**, v. 85, n. 1, p. 201-9, 2010.

HAWKINS, T. *et al.* Comparison of neuropsychiatric side effects in an observational cohort of efavirenz- and protease inhibitor-treated patients. **HIV Clin Trials**, v. 6, n. 4, p. 187-96, 2005.

HEDBLAD, B. *et al.* Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. **Diabet Med**, v. 19, n. 6, p. 470-5, 2002.

HETHERINGTON, S. *et al.* Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. **Lancet**, v. 359, n. 9312, p. 1121-2, 2002.

HISHIDA, A. *et al.* Significant interaction between RETN -420 G/G genotype and lower BMI on decreased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Japanese--the J-MICC Study. **Endocr J**, v. 60, n. 2, p. 237-43, 2013.

HIVERT, M. F. *et al.* Association of variants in RETN with plasma resistin levels and diabetes-related traits in the Framingham Offspring Study. **Diabetes**, v. 58, n. 3, p. 750-6, 2009.

HO, D. D. *et al.* Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. **Nature**, v. 373, n. 6510, p. 123-6, 1995.

HRUZ, P. W. Molecular mechanisms for insulin resistance in treated HIV-infection. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 25, n. 3, p. 459-68, 2011.

HU, Q. *et al.* Blockade of attachment and fusion receptors inhibits HIV-1 infection of human cervical tissue. **J Exp Med**, v. 199, n. 8, p. 1065-75, 2004.

HUANG, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. **Dis Model Mech**, v. 2, n. 5-6, p. 231-7, 2009.

HUET, T. *et al.* Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. **Nature**, v. 345, n. 6273, p. 356-9, 1990.

HUTCHINSON, J. THE BIOLOGY AND EVOLUTION OF HIV. **Annual Review Anthropology**, v. 30, p. 85-108, 2001.

JEMSEK, J. G. *et al.* Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. **Clin Infect Dis**, v. 42, n. 2, p. 273-80, 2006.

KAHN, J. O.; WALKER, B. D. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. **N Engl J Med**, v. 339, n. 1, p. 33-9, 1998.

KALOW, W. Pharmacogenetics and personalised medicine. **Fundam Clin Pharmacol**, v. 16, n. 5, p. 337-42, 2002.

KAMIN, D. *et al.* Resistin levels in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy decrease in response to rosiglitazone. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 6, p. 3423-6, 2005.

KHOURY, M. J. *et al.* A population approach to precision medicine. **Am J Prev Med**, v. 42, n. 6, p. 639-45, 2012.

KILMARX, P. H. Global epidemiology of HIV. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 4, n. 4, p. 240-6, 2009.

KIM, J. A. *et al.* Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. **Circulation**, v. 113, n. 15, p. 1888-904, 2006.

KITAHATA, M. M. *et al.* Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. **N Engl J Med**, v. 360, n. 18, p. 1815-26, 2009.

KNOTT, T. J. *et al.* Human apolipoprotein B: structure of carboxyl-terminal domains, sites of gene expression, and chromosomal localization. **Science**, v. 230, n. 4721, p. 37-43, 1985.

KOHL, N. E. *et al.* Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 85, n. 13, p. 4686-90, 1988.

KRUGLYAK, L. The use of a genetic map of biallelic markers in linkage studies. **Nat Genet**, v. 17, n. 1, p. 21-4, 1997.

KWARA, A.; FLANIGAN, T. P.; CARTER, E. J. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 9, n. 3, p. 248-57, 2005.

LAI, C. Q. *et al.* Influence of the APOA5 locus on plasma triglyceride, lipoprotein subclasses, and CVD risk in the Framingham Heart Study. **J Lipid Res**, v. 45, n. 11, p. 2096-105, 2004.

LAMBA, J. *et al.* Novel single nucleotide polymorphisms in the promoter and intron 1 of human pregnane X receptor/NR1I2 and their association with CYP3A4 expression. **Drug Metab Dispos**, v. 36, n. 1, p. 169-81, 2008.

LAMBA, V. *et al.* PXR (NR1I2): splice variants in human tissues, including brain, and identification of neurosteroids and nicotine as PXR activators. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 199, n. 3, p. 251-65, 2004.

LEBOVITZ, H. E. Insulin resistance: definition and consequences. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 109 Suppl 2, p. S135-48, 2001.

LEDERGERBER, B. *et al.* Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. **Lancet**, v. 353, n. 9156, p. 863-8, 1999.

LEE, K. W. *et al.* APOA5 gene polymorphism modulates levels of triglyceride, HDL cholesterol and FERHDL but is not a risk factor for coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 176, n. 1, p. 165-72, 2004.

LILLIOJA, S. *et al.* Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. **N Engl J Med**, v. 329, n. 27, p. 1988-92, 1993.

LIU, Z. *et al.* Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**, v. 16, n. 2, p. 83-92, 1997.

MADRUGA, J. R. *et al.* The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. **HIV Clin Trials**, v. 8, n. 6, p. 381-90, 2007.

MAKINO, H. *et al.* A pilot study suggests that the G/G genotype of resistin single nucleotide polymorphism at -420 may be an independent predictor of a reduction in fasting plasma glucose and insulin resistance by pioglitazone in type 2 diabetes. **Endocr J**, v. 56, n. 9, p. 1049-58, 2009.

MALLAL, S. *et al.* Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. **Lancet**, v. 359, n. 9308, p. 727-32, 2002.

MALLON, P. W. *et al.* Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. **AIDS**, v. 17, n. 7, p. 971-9, 2003.

MALLON, P. W. *et al.* In vivo, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA. **J Infect Dis**, v. 191, n. 10, p. 1686-96, 2005.

MANCINELLI, L.; CRONIN, M.; SADEE, W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. **AAPS PharmSci**, v. 2, n. 1, p. E4, 2000.

MANUEL, O. *et al.* Treatment of dyslipidaemia in HIV-infected persons. **Expert Opin Pharmacother**, v. 6, n. 10, p. 1619-45, 2005.

MARTIN, A. *et al.* Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. **AIDS**, v. 18, n. 7, p. 1029-36, 2004.

MARTIN, B. C. *et al.* Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. **Lancet**, v. 340, n. 8825, p. 925-9, 1992.

MARTINEZ, E. *et al.* Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. **AIDS**, v. 13, n. 7, p. 805-10, 1999.

MARZOLINI, C. *et al.* Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. **AIDS**, v. 15, n. 1, p. 71-5, 2001.

MASOOD, E. As consortium plans free SNP map of human genome. **Nature**, v. 398, n. 6728, p. 545-6, 1999.

MATSUMOTO, K. *et al.* Inflammation and insulin resistance are independently related to all-cause of death and cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. **Atherosclerosis**, v. 169, n. 2, p. 317-21, 2003.

MAYNARD SMITH, J. **The Theory of Evolution**. Baltimore, Maryland, EUA.: Penguin Books, 1962.

MCDERMOTT, U.; DOWNING, J. R.; STRATTON, M. R. Genomics and the continuum of cancer care. **N Engl J Med**, v. 364, n. 4, p. 340-50, 2011.

MCMICHAEL, A. J. *et al.* The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. **Nat Rev Immunol**, v. 10, n. 1, p. 11-23, 2010.

MCTERNAN, P. G.; KUSMINSKI, C. M.; KUMAR, S. Resistin. **Curr Opin Lipidol**, v. 17, n. 2, p. 170-5, 2006.

MEIN, C. A. *et al.* Evaluation of single nucleotide polymorphism typing with invader on PCR amplicons and its automation. **Genome Res**, v. 10, n. 3, p. 330-43, 2000.

MENZAGHI, C. *et al.* Heritability of serum resistin and its genetic correlation with insulin resistance-related features in nondiabetic Caucasians. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 7, p. 2792-5, 2006.

MEYER, U. A. Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. **Nat Rev Genet**, v. 5, n. 9, p. 669-76, 2004.

MICHAUD, V. *et al.* The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: mutations and polymorphisms regulating antiretroviral drug resistance and disposition. **Pharmacol Rev**, v. 64, n. 3, p. 803-33, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. "Quais são os antirretrovirais.". 2010. Disponível em: <<<http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>>>. Acesso em: 15 maio.

MIRNEZAMI, R.; NICHOLSON, J.; DARZI, A. Preparing for precision medicine. **N Engl J Med**, v. 366, n. 6, p. 489-91, 2012.

MITSUYA, H. *et al.* 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 82, n. 20, p. 7096-100, 1985.

MONTANER, J. S. *et al.* A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. **JAMA**, v. 279, n. 12, p. 930-7, 1998.

MURATA, H.; HRUZ, P. W.; MUECKLER, M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. **J Biol Chem**, v. 275, n. 27, p. 20251-4, 2000.

MURPHY, R. M., J. Nevirapine: A review of its development, pharmacological profile and potential for use. **Expert Opinion on Investigational Drugs.**, v. 5, n. 9, p. 1183-1199, 1996.

NIAID. How HIV Causes AIDS. 2013. Disponível em: Disponível em: <<http://web.archive.org/web/20050531012945/http://www.niaid.nih.gov/factsheets/howhiv.htm>>. Acesso em: 24 maio de 2013.

NOLAN, D. *et al.* Contribution of nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor therapy to lipoatrophy from the population to the cellular level. **Antivir Ther**, v. 8, n. 6, p. 617-26, 2003.

NORATA, G. D. *et al.* Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. **Eur J Endocrinol**, v. 156, n. 2, p. 279-84, 2007.

O'BRIEN, K. P. *et al.* The HCR gene on 6p21 is unlikely to be a psoriasis susceptibility gene. **J Invest Dermatol**, v. 116, n. 5, p. 750-4, 2001.

OLOFSSON, S. O.; ASP, L.; BOREN, J. The assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. **Curr Opin Lipidol**, v. 10, n. 4, p. 341-6, 1999.

OSAWA, H. *et al.* Is rs34861192 or rs1862513 a more promising variant for determining plasma resistin in an aged Japanese population? **Diabetologia**, v. 53, n. 4, p. 795-7, 2010.

OSAWA, H. *et al.* The G/G genotype of a resistin single-nucleotide polymorphism at -420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp1/3. **Am J Hum Genet**, v. 75, n. 4, p. 678-86, 2004.

PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. **Department of Health and Human Services**, 2012.

PARRA, J. *et al.* Clinical utility of maraviroc. **Clin Drug Investig**, v. 31, n. 8, p. 527-42, 2011.

PAVLOS, R.; PHILLIPS, E. J. Individualization of antiretroviral therapy. **Pharmgenomics Pers Med**, v. 5, p. 1-17, 2012.

PEETERS, M. *et al.* Isolation and characterization of a new chimpanzee lentivirus (simian immunodeficiency virus isolate cpz-ant) from a wild-captured chimpanzee. **AIDS**, v. 6, n. 5, p. 447-51, 1992.

PEETERS, M. *et al.* Isolation and partial characterization of an HIV-related virus occurring naturally in chimpanzees in Gabon. **AIDS**, v. 3, n. 10, p. 625-30, 1989.

PENNACCHIO, L. A. *et al.* An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. **Science**, v. 294, n. 5540, p. 169-73, 2001.

PENNACCHIO, L. A. *et al.* Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. **Hum Mol Genet**, v. 11, n. 24, p. 3031-8, 2002.

PEPIN, J.; LABBE, A. C. Noble goals, unforeseen consequences: control of tropical diseases in colonial Central Africa and the iatrogenic transmission of blood-borne viruses. **Trop Med Int Health**, v. 13, n. 6, p. 744-53, 2008.

PHILLIPS, E.; MALLAL, S. Personalizing antiretroviral therapy: is it a reality? **Personalized Medicine**. 2009, v. 6, p. 393–408., 2009a.

PHILLIPS, E.; MALLAL, S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. **Mol Diagn Ther**, v. 13, n. 1, p. 1-9, 2009b.

PIEDADE, R. *et al.* PXR variants and artemisinin use in Vietnamese subjects: frequency distribution and impact on the interindividual variability of CYP3A induction by artemisinin. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 56, n. 4, p. 2153-7, 2012.

PURNELL, J. Q. *et al.* Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. **AIDS**, v. 14, n. 1, p. 51-7, 2000.

PYORALA, M. *et al.* Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 20, n. 2, p. 538-44, 2000.

RANADE, K. *et al.* Genetic analysis implicates resistin in HIV lipodystrophy. **AIDS**, v. 22, n. 13, p. 1561-8, 2008.

RATHER, Z. A. *et al.* Evaluation of the adverse reactions of antiretroviral drug regimens in a tertiary care hospital. **Indian J Pharmacol**, v. 45, n. 2, p. 145-8, 2013.

RAWAL, R. K.; MURUGESAN, V.; KATTI, S. B. Structure-activity relationship studies on clinically relevant HIV-1 NNRTIs. **Curr Med Chem**, v. 19, n. 31, p. 5364-80, 2012.

RIBALTA, J. *et al.* Apolipoprotein and apolipoprotein receptor genes, blood lipids and disease. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 6, n. 2, p. 177-87, 2003.

RIBAUDO, H. J. *et al.* Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. **Clin Infect Dis**, v. 42, n. 3, p. 401-7, 2006.

RIBEIRO, R. M. Dynamics of CD4+ T cells in HIV-1 infection. **Immunol Cell Biol**, v. 85, n. 4, p. 287-94, 2007.

RIDDLE, T. M. *et al.* The HIV protease inhibitor ritonavir increases lipoprotein production and has no effect on lipoprotein clearance in mice. **J Lipid Res**, v. 43, n. 9, p. 1458-63, 2002.

RIDKY, T.; LEIS, J. Development of drug resistance to HIV-1 protease inhibitors. **J Biol Chem**, v. 270, n. 50, p. 29621-3, 1995.

RISCH, N.; MERIKANGAS, K. The future of genetic studies of complex human diseases. **Science**, v. 273, n. 5281, p. 1516-7, 1996.

RITCHIE, M. D. The success of pharmacogenomics in moving genetic association studies from bench to bedside: study design and implementation of precision medicine in the post-GWAS era. **Hum Genet**, v. 131, n. 10, p. 1615-26, 2012.

RODRIGUEZ, B. *et al.* Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. **JAMA**, v. 296, n. 12, p. 1498-506, 2006.

ROSES, A. D. Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. **Nat Rev Genet**, v. 5, n. 9, p. 645-56, 2004.

ROTGER, M. *et al.* Contribution of genome-wide significant single-nucleotide polymorphisms and antiretroviral therapy to dyslipidemia in HIV-infected individuals: a longitudinal study. **Circ Cardiovasc Genet**, v. 2, n. 6, p. 621-8, 2009.

SAVONAROLA, A. *et al.* Pharmacogenetics and pharmacogenomics: role of mutational analysis in anti-cancer targeted therapy. **Pharmacogenomics J**, v. 12, n. 4, p. 277-86, 2012.

SAXENA, R. *et al.* Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. **Science**, v. 316, n. 5829, p. 1331-6, 2007.

SCHAAP, F. G. *et al.* ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. **J Biol Chem**, v. 279, n. 27, p. 27941-7, 2004.

SCHACKER, T. W. *et al.* Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. **Ann Intern Med**, v. 128, n. 8, p. 613-20, 1998.

SCHERER, P. E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. **Diabetes**, v. 55, n. 6, p. 1537-45, 2006.

SCHMITZ, J. E. *et al.* Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. **Science**, v. 283, n. 5403, p. 857-60, 1999.

SCHULZ, K. F.; GRIMES, D. A. Case-control studies: research in reverse. **Lancet**, v. 359, n. 9304, p. 431-4, 2002.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 365, n. 1552, p. 2487-94, 2010.

SHENTON, J. P., M; UETRECHT, JP. **Drug Hypersensitivity**. Basileia, Suíça.: Karger., 2007.

SILVERBERG, M. J. *et al.* Age and racial/ethnic differences in the prevalence of reported symptoms in human immunodeficiency virus-infected persons on antiretroviral therapy. **J Pain Symptom Manage**, v. 38, n. 2, p. 197-207, 2009.

SILVERBERG, M. J. *et al.* Effectiveness of highly-active antiretroviral therapy by race/ethnicity. **AIDS**, v. 20, n. 11, p. 1531-8, 2006.

SLEASMAN, J. W.; GOODENOW, M. M. 13. HIV-1 infection. **J Allergy Clin Immunol**, v. 111, n. 2 Suppl, p. S582-92, 2003.

STASZEWSKI, S. *et al.* Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. **N Engl J Med**, v. 341, n. 25, p. 1865-73, 1999.

STEPPAN, C. M. *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**, v. 409, n. 6818, p. 307-12, 2001.

STEPPAN, C. M. *et al.* Activation of SOCS-3 by resistin. **Mol Cell Biol**, v. 25, n. 4, p. 1569-75, 2005.

STINE, G. **AIDS Update 2000: An Annual Overview of Acquired Immune Deficiency Syndrome**. Englewood Cliffs, NJ - EUA: Prentice Hall., 2000.

STOLTZFUS, C. M. Chapter 1. Regulation of HIV-1 alternative RNA splicing and its role in virus replication. **Adv Virus Res**, v. 74, p. 1-40, 2009.

SUGAWARA, T. *et al.* Steroidogenic acute regulatory protein-binding protein cloned by a yeast two-hybrid system. **J Biol Chem**, v. 278, n. 43, p. 42487-94, 2003.

SUHASINI, M.; REDDY, T. R. Cellular proteins and HIV-1 Rev function. **Curr HIV Res**, v. 7, n. 1, p. 91-100, 2009.

SUOMELA, S. *et al.* HCR, a candidate gene for psoriasis, is expressed differently in psoriasis and other hyperproliferative skin disorders and is downregulated by interferon-gamma in keratinocytes. **J Invest Dermatol**, v. 121, n. 6, p. 1360-4, 2003.

SWENSON, L. C. *et al.* Improved detection of CXCR4-using HIV by V3 genotyping: application of population-based and "deep" sequencing to plasma RNA and proviral DNA. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 54, n. 5, p. 506-10, 2010.

TANG, M. W.; KANKI, P. J.; SHAFER, R. W. A review of the virological efficacy of the 4 World Health Organization-recommended tenofovir-containing regimens for initial HIV therapy. **Clin Infect Dis**, v. 54, n. 6, p. 862-75, 2012.

TARR, P. E. *et al.* Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders. **J Infect Dis**, v. 191, n. 9, p. 1419-26, 2005.

TELENTI, A.; ZANGER, U. M. Pharmacogenetics of anti-HIV drugs. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 48, p. 227-56, 2008.

THAISRIVONGS, S. *et al.* Inhibitors of the protease from human immunodeficiency virus: design and modeling of a compound containing a dihydroxyethylene isostere insert with high binding affinity and effective antiviral activity. **J Med Chem**, v. 34, n. 8, p. 2344-56, 1991.

THOMPSON, M. A. *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. **JAMA**, v. 304, n. 3, p. 321-33, 2010.

THOMPSON, M. A. *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. **JAMA**, v. 308, n. 4, p. 387-402, 2012.

TOZZI, V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. **Antiviral Res**, v. 85, n. 1, p. 190-200, 2010.

UETRECHT, J. **Adverse Drug Reactions (Handbook of Experimental Pharmacology)**. 1.ed. Springer., 2009.

UNAIDS. **World AIDS Day Report**. Geneva: 2011. ISBN 978-92-9173-904-2.

VAN DER VLIET, H. N. *et al.* Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. **J Biol Chem**, v. 276, n. 48, p. 44512-20, 2001.

VEAZEY, R. S. *et al.* Protection of macaques from vaginal SHIV challenge by vaginally delivered inhibitors of virus-cell fusion. **Nature**, v. 438, n. 7064, p. 99-102, 2005.

VELLA, S. *et al.* The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. **AIDS**, v. 26, n. 10, p. 1231-41, 2012.

VILLARROYA, F.; DOMINGO, P.; GIRALT, M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. **Biochim Biophys Acta**, v. 1801, n. 3, p. 392-9, 2010.

VOTTELER, J. S., U. Human Immunodeficiency Viruses: Molecular Biology. In: (EE.), M. B. E. V. R. H. (Ed.). **Encyclopedia of Virology**.: Elsevier Science & Technology Books, 2008.

WALENSKY, R. P. *et al.* The survival benefits of AIDS treatment in the United States. **J Infect Dis**, v. 194, n. 1, p. 11-9, 2006.

WANG, H.; LECLUYSE, E. L. Role of orphan nuclear receptors in the regulation of drug-metabolising enzymes. **Clin Pharmacokinet**, v. 42, n. 15, p. 1331-57, 2003.

WARD, K. J. *et al.* Genetic variants in Apolipoprotein AV alter triglyceride concentrations in pregnancy. **Lipids Health Dis**, v. 2, p. 9, 2003.

WARRILOW, D.; STENZEL, D.; HARRICH, D. Isolated HIV-1 core is active for reverse transcription. **Retrovirology**, v. 4, p. 77, 2007.

WHERRY, E. J. *et al.* Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection. **Immunity**, v. 27, n. 4, p. 670-84, 2007.

WILLER, C. J. *et al.* Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. **Nat Genet**, v. 40, n. 2, p. 161-9, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents. Recommendations for a Public Health Approach: 2010 Revision**. Geneva: World Health Organization. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach: 2010 Revision**. , v. 2013, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: guidelines for a public health approach. Executive summary. April 2002. **IAPAC Mon**, v. 8, n. 6, p. 168-75, 2002.

WOROBAY, M. *et al.* Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. **Nature**, v. 455, n. 7213, p. 661-4, 2008.

WRIGHT, W. T. *et al.* SNPs at the APOA5 gene account for the strong association with hypertriglyceridaemia at the APOA5/A4/C3/A1 locus on chromosome 11q23 in the Northern Irish population. **Atherosclerosis**, v. 185, n. 2, p. 353-60, 2006.

WYEN, C. *et al.* Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and constitutive androstane receptor (CAR) polymorphisms are associated with early discontinuation of efavirenz-containing regimens. **J Antimicrob Chemother**, v. 66, n. 9, p. 2092-8, 2011.

WYEN, C. *et al.* Impact of CYP2B6 983T>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients. **J Antimicrob Chemother**, v. 61, n. 4, p. 914-8, 2008.

YAN, Q.; HRUZ, P. W. Direct comparison of the acute in vivo effects of HIV protease inhibitors on peripheral glucose disposal. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 40, n. 4, p. 398-403, 2005.

ZAHARAN, H. S. *et al.* Self-reported frequent mental distress among adults - United States, 1993-2001 (Reprinted from MMWR, vol 53, pg 963-966, 1993). **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 292, n. 20, p. 2458-2459, 2004.

ZAMAN, M. M. *et al.* Association of apolipoprotein genetic polymorphisms with plasma cholesterol in a Japanese rural population. The Shibata Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 17, n. 12, p. 3495-504, 1997.

ZHANG, J. *et al.* The human pregnane X receptor: genomic structure and identification and functional characterization of natural allelic variants. **Pharmacogenetics**, v. 11, n. 7, p. 555-72, 2001.

ZINGMOND, D. S. *et al.* Differences in symptom expression in older HIV-positive patients: The Veterans Aging Cohort 3 Site Study and HIV Cost and Service Utilization Study experience. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 33 Suppl 2, p. S84-92, 2003.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Polimorfismos em Genes de Vias de Metabolização e Transporte de Drogas e Terapia Antirretroviral Contra o HIV.

Pesquisador responsável

Antonio Victor Campos Coelho

Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade
Universitária, Recife, PE. CEP:
50670-901. Telefone: 2101-2542

avccbio@gmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa

Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista,
Recife, PE. CEP: 50070-550.

Telefone: 2122-4756

comitedeetica@imip.org.br

Convidamos você a participar da pesquisa que estamos realizando sobre diferenças genéticas envolvidas no resultado final da terapia contra o HIV.

Em algumas pessoas o remédio contra o HIV não tem o efeito esperado, que é impedir que o vírus se multiplique. Outras pessoas apresentam efeitos não esperados (adversos) durante o tratamento.

Estamos fazendo essa pesquisa para tentar descobrir se as pessoas que não respondem bem ao tratamento apresentam diferenças genéticas que expliquem porque isso acontece. Essa pesquisa terá como benefício a geração de conhecimento que poderá contribuir para que, no futuro, os médicos melhorem os tratamentos contra o HIV. No fim da pesquisa, você receberá um protocolo resumindo os resultados do trabalho.

Com sua autorização, gostaríamos de utilizar uma pequena quantidade do seu sangue (um total de 4 mL) que será colhido hoje nos exames de rotina de acompanhamento do seu tratamento. Pedimos também a sua autorização para usar na pesquisa dados como idade, sexo e resultados dos seus últimos exames.

Informamos que você não sofrerá prejuízo algum. Os riscos que você poderá sofrer são apenas sintomas provocados pela coleta do sangue, como vermelhidão e

dor no braço no local da coleta. Além disso, todas as suas informações pessoais estarão seguras. Nenhuma pessoa fora da pesquisa terá acesso a elas.

Você não terá nenhum problema caso não queira participar ou desistir dessa pesquisa. Asseguramos que você vai continuar a receber o mesmo atendimento que sempre recebeu neste hospital. Caso você tenha alguma dúvida, por favor, entre em contato com os responsáveis pela pesquisa.

Eu, _____
(nome completo) compreendi as informações repassadas e autorizo que seja realizada a avaliação genética a partir da amostra de sangue coletada, e concordo que os dados obtidos sejam utilizados para pesquisa. Declaro que fui informado(a) pela equipe do pesquisador sobre os objetivos do e estou consciente de que:

1. Concordei em participar da pesquisa sem nenhum tipo de pressão;
2. Posso a qualquer momento entrar em contato por telefone com o pesquisador se tiver dúvida sobre a pesquisa;
3. Posso a qualquer momento desistir da pesquisa e não vou ter problemas no atendimento do hospital por causa disso;
4. O pesquisador poderá ter acesso ao meu prontuário e que minhas informações pessoais serão mantidas em sigilo;
5. Recebi uma cópia deste documento.

Data de Nascimento	Nº da Identidade	Nº do Prontuário
Assinatura do Voluntário		
Assinatura da Testemunha	Assinatura da Testemunha	
Assinatura do Pesquisador Responsável		

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO CLÍNICO

1. Dados Pessoais (apenas para identificação, não serão divulgados)

Nome do Paciente		Data de Nascimento	
Nome da Mãe			
Número do RG	Data do 1º Atendimento	Naturalidade	
Peso (em kg)	Altura (em m)	Sexo	
		M ()	F ()
Endereço			
		Nº	
Bairro	Cidade	CEP	
Telefone	Nível de Escolaridade (anos de estudo)		
O paciente se considera de qual etnia (segundo classificação do IBGE)?			
() Branca	() Parda	() Amarela	
() Negra	() Indígena	() Não informado	

2. Infecção pelo HIV e fatores de risco

Modo de transmissão	
() Transmissão vertical	() Relações sexuais heterossexuais
() Relações sexuais homossexuais	() Transfusão sanguínea
() Durante tratamento para hemofilia	() Acidente com material biológico (seroconversão até 6 meses)
() Uso de drogas injetáveis	() Ignorado

Qual o ano em que o paciente descobriu que tem o HIV?			
Se a paciente for mulher, ela está atualmente grávida?			
SIM ()	NÃO ()	Mês de gestação:	
O paciente tem relações com um parceiro sabidamente HIV+?			
SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()	
O paciente é usuário de drogas injetáveis?			
SIM ()		NÃO ()	

3. Tratamento Anti-HIV

Desde qual data o indivíduo recebe medicamentos anti-HIV?				
O indivíduo está no primeiro esquema anti-HIV?				
SIM ()			NÃO ()	
Se não, quantas vezes houve mudança de esquema?				
Indique o(s) Esquema(s) terapêutico(s)				
Esquema			Remédio	Doses diárias
1	2	3		
			Abacavir (ABC)	comp. de 300 mg () sol. oral 20 mg/ml ()
			Amprenavir (APV)	sol. oral 15 mg/ml ()
			Atazanavir (ATV)	cáps. de 200 mg () 150 mg () 300 mg ()
			Darunavir (DRV)	comp. de 300 mg ()
			Didanosina (ddl)	cáps. de 250 mg () 400 mg () sol. oral 10 mg/ml ()
			Efavirenz (EFZ)	comp. de 600 mg () cáps. de 400 mg () sol. oral 10 mg/ml ()
			Enfuvirtida (T20)	frascos-ampola de 90 mg/ml ()
			Estavudina (d4T)	cáps. 30 mg () sol. oral 1 mg/ml ()
			Fosamprenavir (FPV)	comp. de 700 mg ()
			Indinavir (IDV)	cáps. de 400 mg ()
			Lamivudina (3TC)	comp. de 150 mg () sol. 10 mg/ml ()
			Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	comp. 200 mg + 50 mg () sol. oral 80 mg/ml + 20 mg/ml ()

			Nevirapina (NVP)	comp. de 200 mg ()	susp. oral 10 mg/ml ()	
			Raltegravir (RAL)	comp. de 400 mg ()		
			Ritonavir (RTV)	cáps. de 100 mg ()		
			Saquinavir (SQV)	cáps. de 200 mg ()		
			Tenofovir (TDF)	comp. de 300 mg ()		
			AZT+3TC	comp. de 300 mg + 150 mg ()		
			Zidovudina (AZT)	cáps. de 100 mg ()	sol. oral 10 mg/ml () sol. injetável 10 mg/ml ()	
A mudança do esquema foi devido a falha terapêutica?					SIM ()	NÃO ()
A mudança do esquema foi devido a efeitos adversos?					SIM ()	NÃO ()
Informar os sintomas sentidos que levaram à mudança do esquema:						
() alta de açúcar no sangue			() icterícia			
() anemia			() infarto			
() aumento no colesterol			() insônia			
() cansaço			() lipodistrofia			
() mal estar			() mal estar			
() diarreia			() problemas nos nervos (formigamento, dormência)			
() dificuldade de concentração			() problemas no fígado			
() dor abdominal			() problemas nos rins			
() dor de cabeça			() reação alérgica			
() dor de estômago			() sonolência			
() dor de garganta			() tontura			
() enjoo			() tosse			
() erupção cutânea			() vômitos			
() falta de ar						
O indivíduo tem uma boa aderência ao tratamento?						
SIM ()		NÃO ()		NÃO INFORMADO ()		

4. Comorbidades

O indivíduo apresenta alguma doença pré-existente?		
SIM ()	NÃO ()	IGNORADO ()
Se sim, indique:	O paciente toma alguma medicação para tratar dessa doença?	
Diabetes ()		
Doença autoimune ()		
Hepatite ()		
Hipertensão ()		
Tuberculose ()		
Outras (explique)		
O indivíduo é fumante?		
SIM ()	NÃO ()	
O indivíduo bebe?		
SIM ()	NÃO ()	

5. Infecções Oportunistas

O paciente apresentou alguma infecção oportunista ANTES de iniciar o tratamento?	SIM ()	NÃO ()
O paciente apresentou alguma infecção oportunista DURANTE o tratamento?	SIM ()	NÃO ()
Indique quais foram: (assinale com A para ANTES e D para DURANTE)		
() Tuberculose disseminada/extra-pulmonar/não cavitária	() Candidíase oral	
() Candidíase de traqueia, brônquios ou pulmão	() Candidíase do esôfago	
() Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada	() Herpes zoster	
() Herpes simples	() Disfunção do SNC	

() Diarreia por 1 mês ou mais	() Febre >38 °C por 1 mês ou mais*
() Perda de peso >10%*	() Fadiga (“moleza”)*
() Dermatite persistente	() Anemia e/ou linfocitopenia e/ou trombocitopenia
() Tosse persistente ou pneumonia*	() Íngua por 1 mês ou mais
() Câncer cervical invasivo (HPV)	() Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
() Toxoplasmose	*não causadas por tuberculose

Medicamentos para Infecções Oportunistas

Esquema			Remédio	Dosagens
1	2	3		
			Aciclovir	comp. de 200 mg () FA de 250 mg ()
			Acetato de Caspofungina	FA de 50 mg ()
			Ácido folínico	comp. de 15 mg () Ácido folínico
			Anfotericina B	FA de 50 mg ()
			Azitromicina	comp. de 500 mg () Azitromicina
			Ciprofloxacina	comp. de 500 mg () Ciprofloxacina
			Cetoconazol	comp. de 200 mg ()
			Claritromicina	comp. de 500 mg ()
			Clindamicina	comp. de 300 mg ()
			Espiramicina	comp. de 1,5 mui ()

Medicamentos para Infecções Oportunistas (continuação)

Esquema			Remédio	Dosagens
1	2	3		
			Ganciclovir	comp. de 250 mg () FA de 500 mg ()
			Itraconazol	cáps. de 100 mg ()
			Pantamioina	FA de 300 mg ()
			Pirimetamina	comp. de 25 mg ()
			Pravastatina	comp. de 20 mg ()

			Respigard II	()
			Sulfadiazina	comp. de 500 mg ()
			Sulfamet. + trimet.	comp. de 400/80 mg () susp. 400/80 mg/6 ml ()

6. Acompanhamento do Tratamento anti-HIV

DATA	CARGA VIRAL	CD4+	CD8+	CD45+			

APÊNDICE C – PRODUÇÕES CIENTÍFICAS ASSOCIADAS A ESTE TRABALHO

Contribuição na coleta de dados e processamento das amostras para o projeto de mestrado intitulado “Polimorfismos em Genes Envolvidos na Farmacocinética de Antirretrovirais e Associação com Falha Viroológica da Terapia Anti-HIV”, desenvolvido por Antonio Campos Coelho. Bem como para o projeto de doutorado intitulado “O papel de polimorfismos de base única em genes de restrição viral na infecção pelo HIV-1” desenvolvido por Ronaldo Celerino da Silva. Ambos os trabalhos fazem parte do nosso grupo de pesquisa no LIKA – UFPE.

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil
Instituição Civil Filantrópica



DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 2273 – 11 intitulado **“Polimorfismos em genes de vias de Metabolização e Transporte de Drogas e terapia Antirretroviral contra o HIV - 1.”** apresentado pelo (a) pesquisador (a) **Antonio Victor Campos Coelho** foi **APROVADO** pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião de 11 de maio de 2011.

Recife, 12 de maio de 2011


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)